MYKOSEN

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der International Society for Human and Animal Mycology

Schriftleiter: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin

Band 4
Heft 4
Berlin
15. Dezember
1961

Unter Mitarbeit von:

AJELLO, Chamblee · BLAICH, Wuppertal · BÖHM, München · CARRIÉ, Dortmund · CASTELLANI, Lissabon · CONANT, Durham · FEGELER, Münster · GANS, Frankfurt · GOTTRON, Tübingen, GONZALES OCHOA, Mexiko · GÖTZ, Essen · GRÜNEBERG, Halle · HÄMEL, Heidelberg, HARTUNG, Hannover · HEYMER, Bonn · ITO, Osaka · JANKE, Wien · D. JANKE, Fulda · JUNG, Neubrandenburg · KADEN, Berlin · KALKOFF, Freiburg/Br. · KIMMIG, Hamburg · KÖNIGSBAUER Knittelfeld · LINSER, Berlin · MEMMESHEIMER, Essen · MÜLHENS, Hamburg · POLEMANN, Köln REISS, New York · RIETH, Hamburg-Wandsbek · SCHUERMANN, Bonn · SCHULZE, Freiburg SEELIGER, Bonn · SZATHMARY, Karcag · TELLER, Berlin · VANBREUSEGHEM, Antwerpen VONKENNEL, Köln

Untersuchungen über die Wirkung von Griseofulvin auf Microsporon canis

Von H. BÖHME

Aus der Klinik und Poliklinik für Hautkranke der Medizinischen Fakultät (Charité) der Humboldt-Universität zu Berlin (Direktor: Prof. Dr. Dr. h. c. Karl Linser)

III. Mitteilung

Die Keimung der Makrokonidien von M. canis und der Einfluß von Griseofulvin auf diesen Vorgang

Der Vorgang der Sporenkeimung ist bei Dermatophyten im Gegensatz zu vielen phytopathogenen Pilzen noch selten eingehend untersucht worden. In vivo ist die Keimung der Sporen direkt nur schwierig zu beobachten. Sie wurde aber indirekt durch erfolgreiche Infektionen mit Konidienaufschwemmungen nachgewiesen (z. B. Frey 1953, Frey und Geleik 1959, Kligman 1955).

Auch über die Keimung von Mikro- und Makrokonidien in vitro liegen nur einige Angaben vor (Evolceanu und Alteras 1958, Ueckert 1959, Grimmer 1960, Langer 1955, Rieth 1953, Wheeler 1958). Sie stützen sich meist auf gelegentliche Beobachtungen im Rahmen anderer Untersuchungen. Die zur Prüfung fungitoxischer Mittel gegenüber phytopathogenen Pilzen geläufige Methode des Sporenkeimtestes (Lit. s. Horsfall 1956) wurde abgewandelt auch bei den Dermatophyten angewandt (Kaden 1953 Koch 1957, Oláh und Maramansi 1952, Rieth 1953, Seeliger 1958 u. a.) ohne dabei mehr als die Hemmung oder Unterdrückung des nachfolgenden Myzelwachstums zu berücksichtigen.

Für die Beobachtung der Keimungsvorgänge sind Formen mit reichlicher und regelmäßiger Konidien-, vor allem Makrokonidienbildung, von den Dermatophyten also einige **Microsporum**-Arten besonders geeignet. Von **M. gypseum** und **M. canis** ist bekannt, daß die Makrokonidien mehrere Keimschläuche bilden, und jede Zelle der mehrkammerigen Sporen zu keimen vermag (Emmons 1934, Blank und Roth 1950, Langer 1955, Rieth 1959, Wheeler et al. 1958). Langer stellte ebenso wie Wheeler et al. fest, daß bei **M. gypseum** die Endzellen der Sporen häufig bevorzugt keimen. Wheeler u. Mitarb. bestimmten außerdem die Zeit bis zum Keimungsbeginn auf verschiedenen Nährböden und bei verschiedener Temperatur. Über den zeitlichen Ablauf des Keimprozesses ist bisher wenig bekannt. In der vorliegenden Mitteilung soll daher kurz über den Verlauf der Makrokonidienkeimung bei **M. canis** und den Einfluß von Griseofulvin auf diesen Vorgang berichtet werden.

Material und Methodik

Alle Versuche wurden mit einem 1960 in unserem Labor von Katzenhaaren isolierten Stamm von **M. canis** durchgeführt. Die Kulturen auf Bierwürzagar sind schnellwüchsig, zeigen aber nur relativ wenig, dünnes und flaches Luftmyzel. Vom Zentrum der Kultur nach außen fortschreitend werden reichlich Makro- und — allerdings viel weniger — Mikrokonidien gebildet, die der Kulturoberfläche ein fast pudriges Aussehen verleihen. Die Makrokonidien sind typisch spindelförmig, 6- bis 12-zellig, mit rauher, warzig-stacheliger Wand. Von 10 bis 14 Tage alten Kulturen auf Bierwürze wurden die Sporen mit sterilem Leitungswasser abgeschwemmt. Einige Tropfen dieser Suspension, nötigenfalls durch Filtrieren durch sterilen Mull von Myzelresten befreit, wurden auf einer Nähragarplatte fein verteilt. Es genügt dazu, die Platte leicht schräg zu halten und die Suspension über den Nährboden fließen zu lassen. Als Nährböden dienten Wasser-Agar (Leitungswasser, 2 % Agar), Czapek-Dox-Agar (CD), Nährlösung 5 nach Ziegler (NLZ) (Ziegler 1961 a) mit 2 % Agar, Bierwürzagar (Bierwürze — H_2O 1 : 1, 1 % Pepton Grünau, 3 % Agar) und ein Glucose-Pepton-Agar (3 % Glucose, 1 % Pepton-Grünau, 3 % Agar). Die Nährböden wurden fraktioniert sterilisiert. Griseofulvin wurde in Aceton gelöst und den flüssigen Nährböden vor dem Einwiegen des Agars zugesetzt.

Die Versuchstemperatur betrug 22 °C bzw. 37 °C. Die Versuche erstreckten sich über 48 bis 84 Std. Zur Beobachtung des Keimverlaufes wurden die Platten in Abständen von 3, 6 oder 12 Std. kontrolliert, jeweils 500 Sporen ausgezählt und ihr Keimzustand, d. h. Zahl und Form der Keimschläuche, notiert.

Ergebnisse

a) Verlauf der Keimung auf verschiedenen Nährböden ohne Griseofulvin

Die Beobachtungen an mehreren Tausend Makrokonidien von **M. canis** zeigen, daß die einzelnen Zellen dieser vielzelligen Sporen nicht regellos, sondern in bestimmter Reihenfolge keimen, die allerdings von endogenen oder exogenen Faktoren beeinflußt werden kann.

Zuerst soll der Verlauf der Keimung bei 22 °C auf CD-Agar, einem günstigen Keimsubstrat, beschrieben werden. Die Kontrollen erstrecken sich über 48 Stunden und wurden zuerst in 3-, dann 6- und schließlich 12-stündigen Abständen durchgeführt.

Drei Stunden nach der Aussaat hatten sich die Makrokonidien (MK) noch nicht sichtbar verändert. Auch bei der zweiten Kontrolle nach 6 Stunden war der größte Teil noch nicht gekeimt. Die gekeimten Sporen wiesen regelmäßig nur

einen kurzen Keimschlauch an einer der beiden Endzellen auf (Abb. 1). Drei Stunden später war die Zahl der ungekeimten Sporen weiter gesunken. Sie nahm auch in den folgenden Stunden schnell ab, erreichte aber erst nach 36 Stunden mit 1,6 % einen Wert, der nicht mehr unterschritten wurde. Nach 9 Stunden kamen neben den Sporen mit einem Keimschlauch auch Sporen vor, bei denen beide Endzellen keimten (Abb. 2). Zwölf Stunden nach Versuchsbeginn hatten

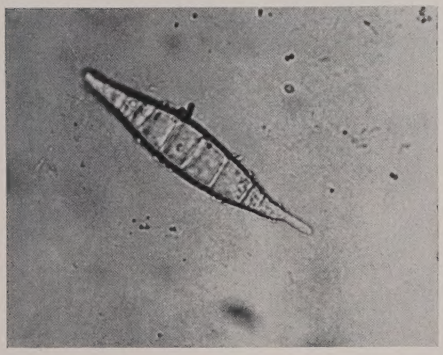


Abb. 1. Makrokonidie von M. canis, 1 Endzelle gekeimt (1u)

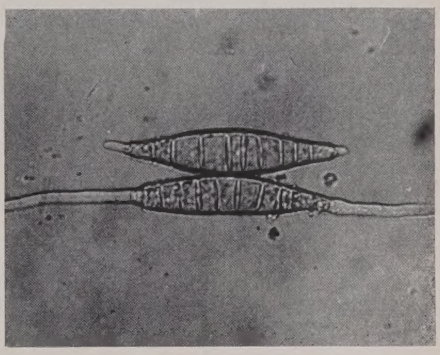


Abb. 2. Makrokonidie von M. canis, 2 Endzellen gekeimt (2u)

beide Keimstadien an Häufigkeit zugenommen. Zur gleichen Zeit waren erstmalig Sporen vorhanden, bei denen nicht nur die Endzellen, sondern auch die diesen unmittelbar benachbarten Zellen keimten (Abb. 3). Ihr Anteil war allerdings gering. Auch nach 18 Stunden herrschten noch Sporen mit nur 2 Keimschläuchen vor. Zum ersten Male wurden bei dieser Kontrolle mitunter auch verzweigte Keimschläuche beobachtet. Sechs Stunden später, nach 24 Stunden, kamen aber immer noch Sporen mit 2 unverzweigten Keimhyphen am häufigsten vor. Neben den schon beschriebenen Stadien wurden zum ersten Male Sporen bemerkt, bei denen auch Mittelzellen gekeimt waren und die damit mehr als 4 Keimschläuche aufwiesen (Abb. 4). Erst die Kontrolle nach 36-stündiger Versuchsdauer brachte einen starken Anstieg der Sporen mit verzweigten Keimhyphen. Auch die Zahl der Sporen mit 3 und mehr keimenden Zellen hatte zugenommen. Weitere 12 Stunden später waren dann die Anfangsstadien (1 und 2 unverzweigte Keimschläuche) fast vollständig verschwunden. MK mit 2 verzweigten und solche mit 3 und mehr Keimhyphen beherrschten das Bild. Die Häufigkeit und zeitliche Folge der einzelnen Keimstadien ist in Abb. 5 graphisch dargestellt.

Hiervon abweichende Keimverläufe kommen relativ selten vor. Zwar durchlaufen nicht alle Sporen alle Stadien. Auch nach 48 Stunden waren z. B. noch einige Sporen mit nur einem unverzweigten Keimschlauch vorhanden, die entweder spät zu keimen begonnen oder die Entwicklung in diesem Stadium abgebrochen hatten. Von den unregelmäßigen Formen ist die Keimung nur einer Endzelle mit einem zunächst unverzweigten, später verzweigten Keimschlauch (mit 1 % nach 48 Stunden) die häufigste (Abb. 6). Manche MK keimen nur an einem Ende mit mehreren Keimschläuchen. Auch Sporen, bei denen an einem Ende die Polzelle, am gegenüberliegenden die ihr benachbarte Zelle, keimten,

Abb. 3. Makrokonidie mit 3 keimenden Zellen (3)

Abb. 4. Makrokonidie mit 5 keimenden Zellen (5)

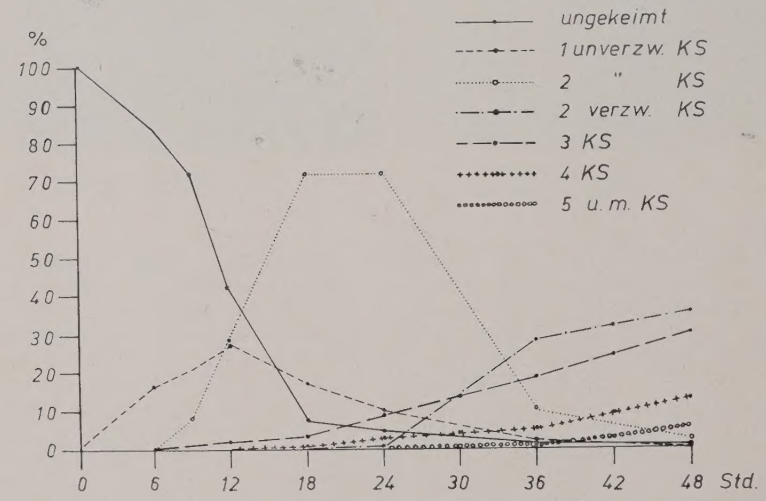


Abb. 5. Häufigkeit und Aufeinanderfolge der einzelnen Keimstadien bei 22° auf Czapek-Dox-Agar. KS = Keimschlauch

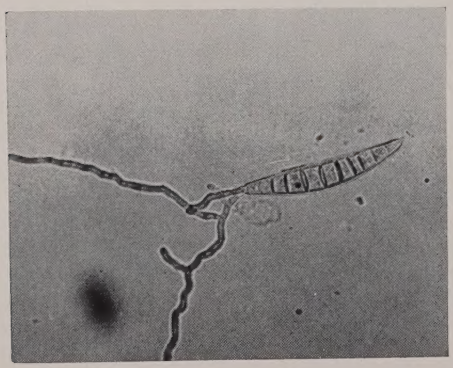


Abb. 6. Makrokonidie mit nur 1 verzweigten Keimschlauch (1v)

kamen vereinzelt vor. Nur die Mittel-, aber keine Spitzenzellen, keimten nur bei beschädigten Sporen, bei denen der Zusammenhang der Einzelzellen teilweise gelöst war.

Die Länge der Keimschläuche war sehr unterschiedlich, und da sich die Hyphen nicht in einer Ebene ausbreiteten, nicht immer einwandfrei zu messen. Im Mittel von je 50 Messungen nahm sie im oben beschriebenen Versuch von 4,2 μ nach 6 Stunden auf 17,5 μ nach 12, 36 μ nach 18, 81 μ nach 24 und 241 μ nach 36 Stunden zu.

Neben CD wurde die Nährlösung, die Ziegler (1961 a) für Stoffwechselversuche an **M. canis** verwandte, mit 2 % Agar verfestigt, als Keimsubstrat geprüft. Die Keimung nimmt bei 22 °C darauf einen grundsätzlich gleichen Verlauf wie auf CD, doch ist die Neigung, mehr als 2 Keimschläuche auszubilden, auf diesem Nährboden wesentlich stärker (Tab. 1).

Tab. 1. **Prozentsatz der MK mit 3 und mehr Keimschläuchen auf CD und NLZ:**

Std.	Keimschläuche					
	3		4		5 und mehr	
	CD	NLZ	CD	NLZ	CD	NLZ
12	1.2	0.25	0.4	0.0	0.0	0.0
24	9.0	21.75	3.0	6.7	0.6	1.7
36	19.9	29.9	5.2	27.3	1.0	16.3
48	31.0	19.9	14.0	31.2	6.0	29.2

Wurden die MK auf dem gleichen Nährboden, aber bei 37 °C ausgesät, so verzögerte sich der Keimverlauf. Die Keimrate war herabgesetzt. Nach 48 Stunden blieben 24,3 % der Sporen ungekeimt gegenüber nur 2 % bei 22 °C. Die Aufeinanderfolge der einzelnen Stadien blieb zwar erhalten, war aber verlangsamt. Eine größere Zahl der MK als bei 22 °C kam über ein frühes Keimstadium nicht hinaus. Der Anteil der Sporen mit mehr als 2 Keimschläuchen war gering. Wesentlich häufiger traten unregelmäßige Formen, vor allem Sporen mit nur einem verzweigten Keimschlauch, auf (6,6 % bei 37 °C, 1,2 % bei 22 °C). In Abb. 7 sind Häufigkeit und Aufeinanderfolge der Keimstadien auf NLZ bei 22 °C und 37 °C dargestellt. Ein Vergleich beider Kurvenscharen läßt klar den hemmenden Einfluß der höheren, für die Makrokonidienkeimung von **M. canis** nicht optimalen Temperatur erkennen. Wheeler et al. (1958) haben bei **M. gypseum** ähnliche Ergebnisse erhalten. Nach Aussaat von MK auf Sabouraud-Glucose-Agar beobachteten sie im hängenden Tropfen bei 35 °C noch normale Keimung, bei 40 °C jedoch eine Verlängerung der Zeit bis zum Keimbeginn, ein Absinken der Keimrate und verlangsamtes Hyphenwachstum. Von anderen Dermatophyten ist über den Temperatureinfluß auf die Keimung u. W. nichts bekannt. Die Temperatur-Abhängigkeit dieser Vorgänge ist aber bei anderen, vor allem bei phytopathogenen Pilzen wiederholt untersucht worden. Es wurden dabei die Kardinalpunkte für die Sporenkeimung und auch die optimalen Temperaturen bestimmt (Baumann 1953, Doran 1922, Gerstner 1952, Hawker 1950, Sörgel 1956 u. a.).

Die bisher untersuchten Nährböden CD und NLZ ermöglichen **M. canis** nur ein relativ spärliches Myzelwachstum. Die Kulturen sind zwar schnellwüchsig, bilden aber nur lockeres Submeis- und Luftmyzel. Auf Bierwürze- und Glucose-Pepton-

Agar ist die Myzelentwicklung üppiger. Es war zu prüfen, ob schon die Keimung auf diesen Nährböden beschleunigt vor sich geht und damit für die gesamte Entwicklung von **M. canis** auf diesen „natürlichen" Nährböden bessere Bedingungen gegeben sind.

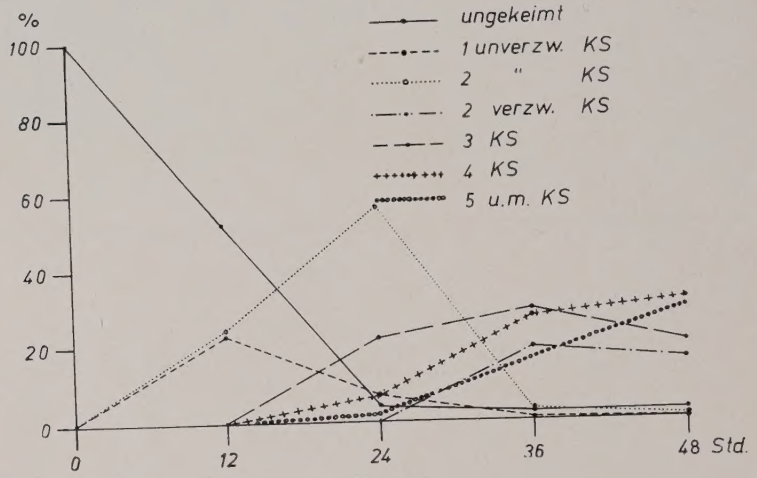


Abb. 7 a

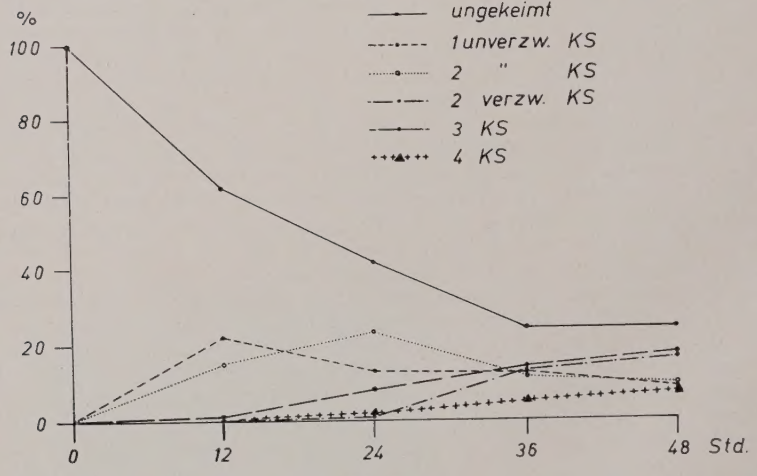


Abb. 7 b

Abb. 7. Häufigkeit und Aufeinanderfolge der einzelnen Keimstadien auf dem Nährboden nach Ziegler: a) bei 22°, b) bei 37°; KS = Keimschlauch

Auf Bierwürzagar war die Keimung, gemessen an dem Verlauf auf den schon beschriebenen, nährstoffärmeren Nährböden, bei beiden Versuchstemperaturen verlangsamt, ja gehemmt. Bei 22 °C blieb auch nach 60 Stunden noch ein Rest von 14 %, bei 37 °C sogar von 50 % der MK ungekeimt. Es kam erst später und bei einer geringeren Zahl von Sporen zur Ausbildung von 2 Keimschläuchen, auch die Keimung der 3. und 4. Zelle setzte verzögert ein und erreichte nicht die Häufigkeit wie auf CD und NLZ.

Auffällig oft waren die Endzellen der MK vergrößert und kugel- oder knopfförmig angeschwollen, eine Erscheinung, die bei den vorhergehenden Versuchen nicht, oder ganz vereinzelt bei 37 °C beobachtet wurde (Abb. 8). Manchmal war nur eine der beiden Zellen verändert, während die andere normal oder gar nicht keimte, oft waren beide Spitzenzellen erfaßt. Auch die knopfförmig veränderten Zellen können noch einen Keimschlauch entwickeln. Die Verformung bleibt dabei erhalten. Den Ursachen für diese Erscheinung wurde noch nicht weiter nachgegangen. Wheeler und Mitarbeiter (1958) beobachteten an MK von **M. gypseum** auf Sabouraud-Glucose-Agar bei 40 °C ein Anschwellen aller oder einzelner Zellen und auch mancher Keimhyphen. Sie deuten den Vorgang als Chlamydosporenbildung. Möglicherweise handelt es sich bei der von uns beobachteten um die gleiche Erscheinung. Diese Vermutung wird dadurch bestärkt, daß die knopfförmigen Verformungen nach Aussaat der MK bei 37 °C häufiger auftraten als bei 22 °C. Diese Temperatur hatte auch auf den anderen Nährböden die Keimung ungünstig beeinflußt. In Tab. 2 sind die Ergebnisse des Keimtests auf Bierwürzagar bei 22 °C und 37 °C gegenübergestellt.

Abb. 8. Makrokonidie mit verformten Endzellen

Auf den Glucose-Pepton-Platten verlief bei 22 °C die Keimung zwar etwas langsamer als auf CD, zeigte sonst aber wenig Abweichungen. Der Anteil der ungekeimten Sporen war nach 48 Stunden auf 4,5 % gesunken. Mehr als die Hälfte der Sporen (64 %) hatte nach 24 Stunden zwei unverzweigte Keimschläuche entwickelt. Ihre Zahl nahm mit Zunahme der Verzweigungen und wachsendem Vorkommen drei- und viermal keimender Sporen wieder ab. Unregelmäßige Formen waren relativ selten (3,3 % mit nur einem verzweigten Keimschlauch), auch verspätet keimende oder auf einem frühen Keimstadium stagnierende

Sporen kamen nicht häufig vor (je 1,2 % mit 1 und 2 unverzweigten Keimschläuchen nach 48 Stunden). Knopfförmige Anschwellungen der Endzellen traten nur vereinzelt auf und hinderten in keinem Fall die Keimung.

Tab. 2. **Verteilung der Keimstadien (in Prozent) von MK von M. canis auf Bierwürzagar bei 22 °C und 37 °C**

Std.	U	V	1 u	2 u	1 v	2 v	1u+1v	3	4	5
22 °C										
12	70.0	12.0	6.0	12.0						
24	40.0	13.2	7.0	37.8			1.2			
36	22.5	15.6	6.8	41.2	1.2	2.4	9.6	1.2		
48	15.0	15.0	7.5	23.0	2.0	12.0	22.0	3.0	0.5	
60	12.0	7.7	3.7	9.6	6.0	13.4	3.3	23.0	14.3	7.0
37 °C										
12	80.0	15.6	4.0	0.4						
24	55.0	21.0	16.5	5.0	2.5					
36	55.0	25.0	4.0	1.0	10.0	3.0	1.5	1.0		
48	52.0	24.5	3.0	1.0	14.0	4.5	0.5	1.0		
60	50.0	17.0	3.0	1.0	23.0	5.0	0.1	1.0		

Erklärung

U = Ungekeimt
V = Verformt
1 u = 1 unverzweigte Keimhyphe
2 u = 2 unverzweigte Keimhyphen
1 v = 1 verzweigte Keimhyphe
2 v = 2 verzweigte Keimhyphen
1 u + 1 v = 1 unverzweigte + 1 verzweigte Keimhyphe
3 = 3 Keimhyphen
4 = 4 Keimhyphen
5 = 5 und mehr Keimhyphen

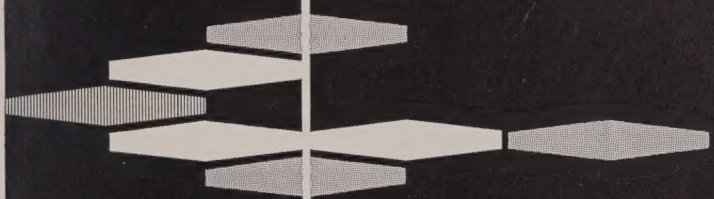
Stark gestört war der Keimprozeß aber auch auf diesem Nährboden bei 37 °C. Es keimten nur 50 % der Sporen. Sie erreichten lediglich das Keimstadium mit 2 unverzweigten Hyphen. Ein großer Teil der MK zeigte die bekannte Anschwellung der Endzellen, die nur in wenigen Fällen noch Keimschläuche entwickelten.

Ein Vergleich der Ergebnise auf den geprüften 4 Nährböden ergibt, daß die beiden definierten, an Nährstoffen ärmeren Medien CD und NLZ als Keimsubstrat den „natürlicheren", nährstoffreicheren Bierwürze- und Glucose-Pepton-Nährböden überlegen sind. Die üppigere Myzelentwicklung auf den letztgenannten Substraten ist also nicht auf eine schon bei der Keimung beginnende Beschleunigung der Entwicklung zurückzuführen. Für die Keimung als solche ist ein hoher Nährstoffgehalt des Mediums nicht erforderlich. Der Verlauf der Sporenkeimung war auch auf reinem Wasser-Agar durchaus normal, d. h. er unterschied sich nicht wesentlich von dem auf CD und NLZ. Die Makrokonidien von **M. canis** speichern demnach genügend Reseverstoffe, um im feuchten Milieu ohne Nährstoffzufuhr von außen die Bildung von Keimschläuchen zu ermöglichen. Erst deren Weiterentwicklung ist vom äußeren Nährstoffangebot und die Intensität des Wachstums von der Menge und Brauchbarkeit dieses Nährstoff-

gegen
Ekzeme

Munitren®

0,5%ige, fettfreie
Hydrocortisonsalbe
mit Mehrfach-Effekt
Antiekzematös
Antimykotisch
Antibakteriell
5g DM 2.20
20g DM 6.65
o.U. lt. A.T.



ROBUGEN GMBH PHARMAZEUTISCHE FABRIK ESSLINGEN/N

ROBUGEN

0435

0264

Antihydral®

gegen Hyperhidrosis
13% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

Antihydral „M"®

gegen Dermatomykosen und Hyperhidrosis
10% Schwefel + 10% Hexamethylentetramin
Tube mit ca. 70 g

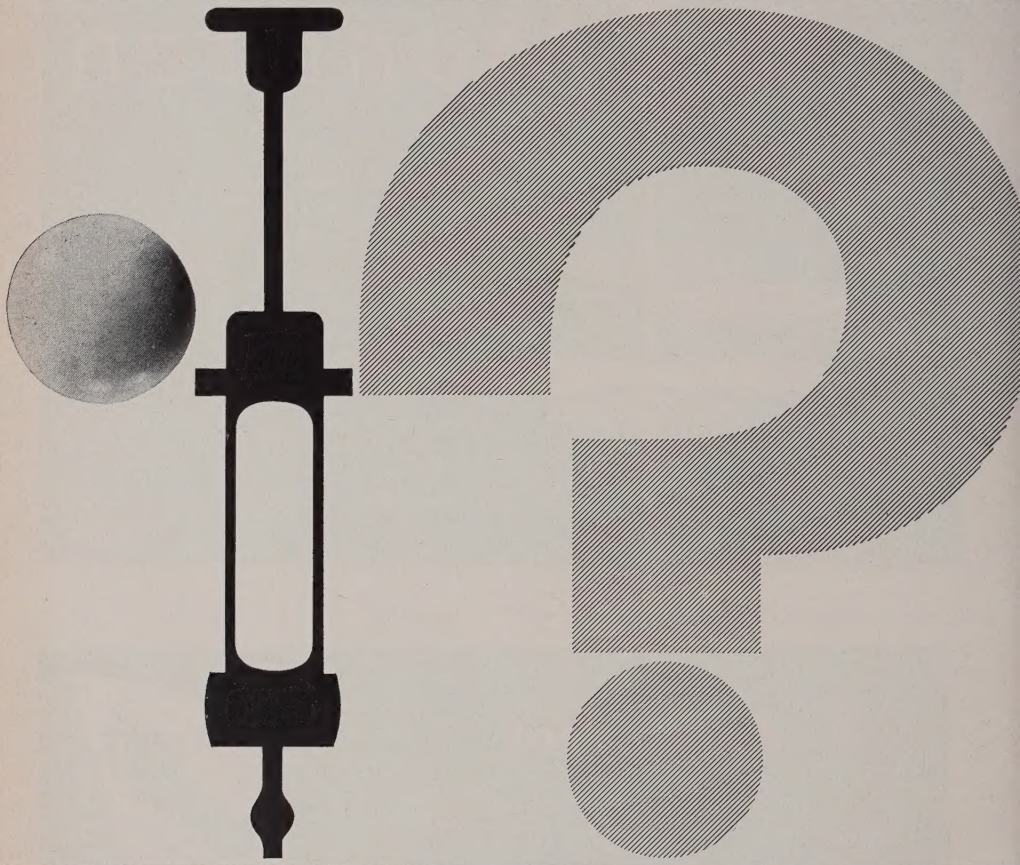
Information

Antihydral Milde Gerbung der Haut durch gesteuerte Formalinabspaltung. Desinfizierende Wirkung und damit rasche Desodorierung. Lokale Anwendung, keine Allgemeinwirkungen.

Antihydral „M" Spezifischer antimykotischer Effekt, gleichzeitig Beseitigung der für Mykosen ursächlich bedeutungsvollen übermäßigen Schweißabsonderung.

ARZNEIMITTEL **ROBUGEN** ESSLINGEN/N

Chloramphenicol wann per os wann parentera



Paraxin®-Dragées,
wenn der Patient schlucken kann:
weil per os schon nach 1 Stunde
in jedem Dosisbereich in direkter
Relation zur Dosierung
entsprechend hohe Blut- und
Liquor-Spiegel erreicht werden.

Paraxin® pro injectione,
wenn der Patient im Schock ist:
weil durch intravenöse Gabe
selbst bei Darniederliegen des
Kreislaufs eine schnell
einsetzende und sichere Wirkung
gewährleistet wird.

boehringer

C. F. Boehringer
& Soehne GmbH
Mannheim

reservoirs abhängig. **M. canis** und auch **M. gypseum** (Wheeler et al.) ordnen sich damit in die Reihe anderer Pilze aus verschiedenen Gattungen und Familien ein, von denen ähnliche Verhältnisse beschrieben sind (Fischer und Gäumann 1929, Gäumann 1951, Hawker 1950).

b) Verlauf der Keimung auf Nährböden mit GF-Zusatz

Durch Brians Versuche mit **Botrytis allii** ist bekannt, daß die Sporenkeimung bei diesem Pilz auch von hohen GF-Dosen nicht unterbunden wird, die Hyphen aber schon bei wesentlich geringeren GF-Konzentrationen verformt und im Wachstum gehemmt werden. Bei Dermatophyten wurden von Aytoun und Mitarbeitern (1960) die Grenzen der GF-Empfindlichkeit für verschiedene Arten durch Beimpfen mit Sporensuspensionen ermittelt. Heite und Janke (1959) wiesen mit Hilfe keimender Sporen von **Tr. mentagrophytes** GF aus Tierhaar, Roth und Blank (1960) mit Makrokonidien von **M. gypseum** geringe GF-Mengen in verschiedenen Hautschichten nach. Riddell et al. (1960) testeten den GF-Gehalt des Serums durch Einsaat von **M.-canis**-Konidien und Beurteilung der entstehenden Myzelmenge. In den genannten Arbeiten wurden zwar Konidien von Dermatophyten der GF-Wirkung ausgesetzt, der Einfluß des Antibioticums auf den Keimvorgang und -verlauf im einzelnen aber nicht beschrieben. — In einigen Versuchen wurden deshalb Sporen auf Nährböden mit GF-Zusatz ausgesät und ihre Keimung in der oben beschriebenen Art beobachtet. Als Keimsubstrat dienten CD, NLZ und Glucose-Pepton-Agar. Die GF-Konzentrationen betrugen 5.10^{-8} bis 5.10^{-5} mol GF. Entsprechende Konzentrationen sind bei Stoffwechseluntersuchungen mit **M. canis** schon ausgetestet worden (Ziegler 1961, Böhme u. Ziegler 1960).

Es zeigte sich, daß auf CD bei 22 °C die Keimrate durch GF nicht beeinflußt wurde. Auf den Platten mit verschiedenen GF-Konzentrationen nahm die Zahl der ungekeimten Sporen innerhalb 48 Stunden in praktisch gleichem Maße ab (Tab. 3).

Tab. 3. **Prozentsatz der bei 22 °C auf CD mit verschieden hohem GF-Zusatz ungekeimten Makrokonidien**

Std./mol GF	5.10^{-8}	5.10^{-7}	5.10^{-6}	5.10^{-5}	Kontrolle
6	84.0	89.0	88.0	88.0	83.0
9	77.0	75.0	75.0	73.0	71.0
12	36.0	42.6	44.6	40.0	40.0
18	6.4	22.0	15.8	12.6	7.0
24	3.0	12.9	10.0	6.0	5.0
36	1.8	4.6	5.0	4.0	1.6
48	1.8	4.2	3.2	4.0	1.6

GF hemmt also die Keimung der MK bei **M. canis** nicht. Auch die Aufeinanderfolge der einzelnen Keimstadien wird nicht gestört. Wie bei der unbegifteten Kontrolle keimt zuerst eine Endzelle, dann die zweite, und erst danach bilden die den Endzellen benachbarten und weiter in der Sporenmitte gelegene Zellen Keimschläuche. Unregelmäßige Formen treten zwar etwas häufiger auf (1 v bei der Kontrolle 1 %, bei 5.10^{-5} mol GF 6,8 % nach 48 Std.), und es kommt auch bei den höheren GF-Konzentrationen öfter zu Verformungen der Endzellen. Anscheinend ist aber der durch Vorgänge in der Spore geregelte Ablauf der Keimung durch GF nicht oder kaum zu beeinflussen.

Dieser Einfluß wird erst und sofort wirksam, wenn die Keimhyphen mit dem GF-haltigen Medium in Berührung kommen und führt zu der bekannten Hemmung der Wachstumsgeschwindigkeit, zu stärkerer Verzweigung, Krümmung und Verformung (Abb. 9). Die ersten Keimstadien (unverzweigte Keimhyphen)

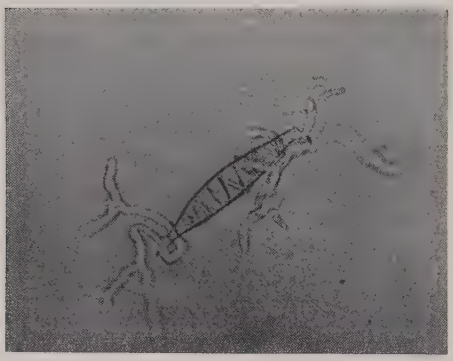


Abb. 9. Keimende Makrokonidie auf NLZ mit Griseofulvinzusatz ($5 \cdot 10^{-6}$ mol)

sind daher verkürzt. Sporen mit verzweigten Keimschläuchen sind auf den Nährböden mit 5.10^{-7} mol und mehr GF früher und häufiger zu beobachten als bei der Kontrolle (Abb. 10).

Die Verzweigungstendenz nimmt wie die Krümmung und Stauchung der Keimhyphen mit steigender GF-Konzentration zu. Eine leichte Schlängelung der Hyphen war schon bei der geringsten Konzentration (5.10^{-8} mol) zu bemerken. Die Länge wurde dabei noch nicht verändert. Auf den höheren GF-Varianten war es schwierig, die Länge der stark verzweigten und gekrümmten Keimschläuche exakt zu messen. Aus Abb. 11 ist aber die gestauchte Form der Keimhyphen deutlich ersichtlich.

Nach Aussaat der Sporen auf NLZ-Platten mit den gleichen GF-Zusätzen verläuft die Keimung bei 22 °C ganz ähnlich der eben auf CD beschriebenen. Der Keimvorgang als solcher wird nicht beeinflußt, sondern nur eine frühere und stärkere Verzweigung der Keimhyphen und eine Wachstumshemmung herbeigeführt.

Stark gestört durch die GF-Zusätze wird der Keimprozeß aber bei 37 °C. Die Keimrate sinkt ab. Bei der Kontrolle waren nach 48 Stunden 25,2 %, bei der höchsten GF-Variante 38,8 % der Sporen nicht gekeimt. Die unregelmäßigen Formen nehmen schon bei geringer GF-Konzentration zu. So betrug der Anteil mit nur einem Keimschlauch keimender Sporen nach 48 Stunden bei der Kontrolle 6,6 %, bei 5.10^{-7} mol GF aber 14,3 % und bei 5.10^{-5} mol GF sogar 20,0 %. Auffällig ist besonders die keimungshemmende Wirkung auf die mittleren Sporenzellen (Tab. 4).

Tab. 4. **Prozentsatz der Makrokonidien mit 3 Keimhyphen auf NLZ mit GF-Zusatz**

Std./mol GF	5.10^{-8}	5.10^{-7}	5.10^{-6}	5.10^{-5}	Kontrolle
12	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3
24	0.3	0.0	0.0	0.0	7.5
36	4.0	0.6	0.3	0.3	13.3
48	4.3	3.3	2.0	2.7	16.6

Nur bei den beiden niedrigsten GF-Varianten kommen vereinzelt noch Sporen mit mehr als drei Keimschläuchen vor. Mit der GF-Konzentration nimmt auch die Zahl der Sporen mit verformten Endzellen zu (Abb. 12). Nach 48 Stunden standen 0,6 % verformte Sporen, bei der Kontrolle 34 %, bei der 5.10^{-7} GF-Varianten gegenüber.

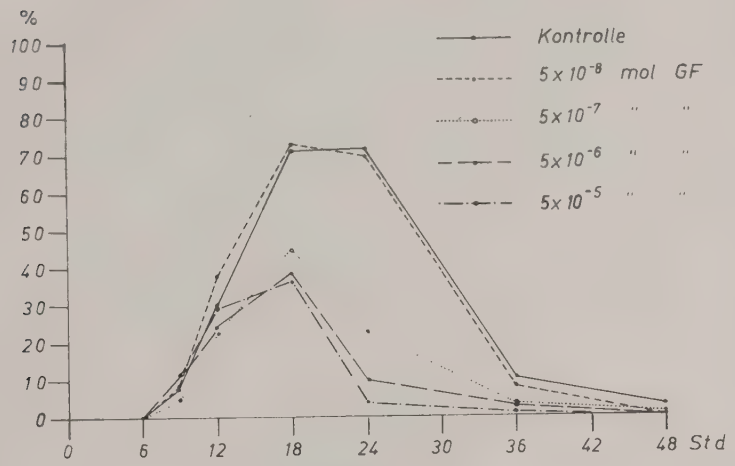


Abb. 10a

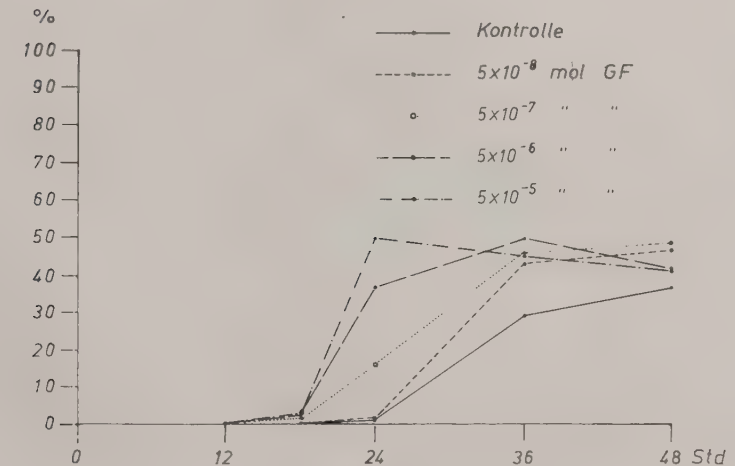


Abb. 10b

Abb. 10. Häufigkeit der Makrokonidien mit a) 2 unverzweigten und b) 2 verzweigten Keimschläuchen auf Czapek-Dox-Agar mit Griseofulvinzusatz bei 22°

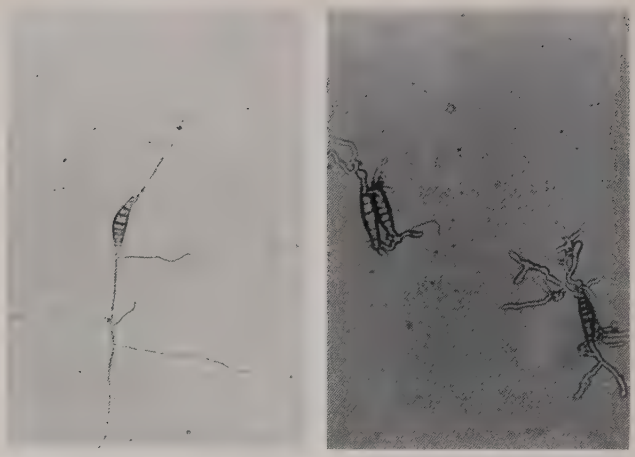


Abb 11. Längenwachstum gleichalter Keimhyphen auf NLZ bei 22° a) ohne und b) mit Zusatz von Griseofulvin ($5 \cdot 10^{-6}$ mol)

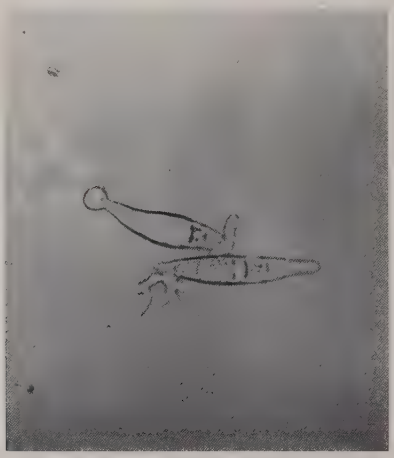


Abb. 12. Makrokonidie mit verformter Endzelle unter Griseofulvin-Einfluß

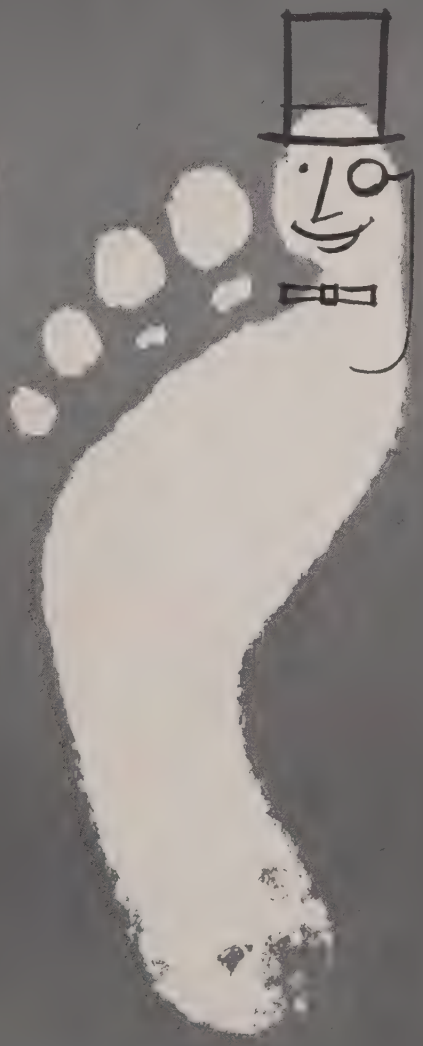
Unter Temperaturbedingungen, die über den optimalen liegen, ist also die Wirkung des Antibioticums verstärkt. Es wird nicht nur die Gestalt, sondern auch die Entwicklung der Keimhyphen beeinflußt und neben der Wachstumsgeschwindigkeit auch die Keimfähigkeit herabgesetzt. Kommt zur ungünstigen Temperatur noch ein für die Keimung weniger geeignetes Substrat hinzu, ist die Störung noch deutlicher. Auf Glucose-Pepton-Nährböden mit GF-Zusatz fiel die Keimrate mit steigender GF-Konzentration von 50 % auf 22 %, und nur bei der

Rien ne va plus?

doch,
auch bei
hartnäckigen Fällen
ist eine erfolgreiche
Therapie gewährleistet
durch

Myxal®

Antimykotikum
und Desinfiziens
bei
Dermatomykosen,
auch superinfizierte,
bakterielle Dermatosen
und Ulcerationen



Handelsformen:
Salbe
Puder
Spray
Tinktur
Lösung

Basoderm GmbH
Biberach an der Riss

EXCERPTA MEDICA

7000 medizinische Wissenschaftler referieren als ständige Mitarbeiter

Internationales medizinisches Referatenblatt in englischer Sprache. Die Excerpta Medica helfen Ihnen Zeit sparen. Sie orientieren in konzentrierter und objektiver Form über alle neuen Erkenntnisse Ihres Fachgebietes. Sie vermitteln alles Wesentliche aus der medizinischen Literatur der ganzen Welt.

Section XIII: Dermatology and Venereology

In dieser Sektion werden Auszüge veröffentlicht über physiologische, pharmakologische, endokrinologische und bakterioserologische Themen, die für die Dermatologie von Interesse sind. Besondere Abschnitte beziehen sich auf die Wirksamkeit der therapeutischen und vorbeugenden Bemühungen, die Sozialgesetzgebung usw.

Jährlich 12 Hefte mit insgesamt ca. 3400 Referate. — Abonnementpreis pro Jahrgang: DM 83,— einschl. Versandspesen. — Bestellungen nimmt jede Buchhandlung entgegen.

EXCERPTA MEDICA FOUNDATION

AMSTERDAM · LONDON · NEW YORK

ZEITSCHRIFTEN UNSERES VERLAGES

Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten

Organ des Praktikers
Begründet von Erich Langer†
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Im Jahr erscheinen zwei Bände mit je 12 Heften
Preis je Band DM 30,— zuzüglich Porto

Mykosen

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der „International Society for Human and Animal Mycology"
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. Heinz Grimmer, Berlin
Preis des Einzelheftes DM 2,50
Erscheinungsweise vierteljährlich

Aesthetische Medizin

(Medizinische Kosmetik)

Kongreßorgan der Deutschen Gesellschaft für die Aesthetische Medizin und ihre Grenzgebiete
Schriftleitung:
Prof. Dr. med. H. Th. Schreus, Düsseldorf
Prof. Dr. med. K. Halter, Berlin
Erscheint monatlich, Bezugspreis vierteljährlich DM 10,—

Berliner Medizin

Organ für die gesamte praktische und theoretische Medizin
Schriftleitung:
Prof. Dr. med., Dr. med. vet. h. c. M. H. Fischer, Berlin
Erscheint zweimal im Monat, Abonnementspreis pro Quartal DM 4,50 zuzüglich Porto

BERLINER MEDIZINISCHE VERLAGSANSTALT GROSSE

BERLIN-LICHTERFELDE

niedrigsten GF-Dosis kam es zu einem der Kontrolle entsprechenden Keimverlauf. Bei allen anderen Konzentrationen erreichten die wenigen keimenden Sporen nur die ersten Keimstadien.

Unsere Beobachtungen zeigen, daß Griseofulvin die Keimung der Makrokonidien von **M. canis** auf einem günstigen Substrat und bei günstiger Temperatur (22 °C) nicht hemmt, sondern nur zu stärkerer Verzweigung, Krümmung und Stauchung der Keimhyphen führt. Erst bei höherer, anscheinend über der optimalen gelegenen Temperatur (37 °C) wird auch der Verlauf der Keimung gestört bzw. verlangsamt und aufgehalten. Ungünstige Keimbedingungen verstärken anscheinend die Wirkung des Antibioticums. Inwieweit sich diese Ergebnisse auf andere Dermatophyten übertragen lassen, sollen weitere Untersuchungen zeigen.

Zusammenfassung

1. Die Keimung der Makrokonidien von **M. canis** wurde auf verschiedenen Nährböden ohne und mit Zusatz von Griseofulvin (5.10^{-8} bis 5.10^{-5} mol) bei 22 °C und 37 °C untersucht.
2. Die Keimung der einzelnen Zellen der mehrzelligen Konidie geschieht in der Regel nach einer bestimmten Reihenfolge. Zuerst keimen die Endzellen, darauf die ihnen benachbarten und später die weiter in der Mitte der Spindel gelegenen Zellen. Hiervon abweichende Keimverläufe sind relativ selten.
3. Auf den nährstoffärmeren Substraten (CD und NLZ) ist die Keimrate höher und folgen die einzelnen Keimstadien schneller aufeinander als auf den nährstoffreicheren (Bierwürze, Glucose-Pepton). Nährstoffzufuhr von außen ist für die Keimung nicht erforderlich.
4. 22 °C ist eine für die Keimung günstigere Temperatur als 37 °C. Bei 37 °C ist auf allen Nährböden die Keimrate herabgesetzt und die Aufeinanderfolge der einzelnen Stadien verlangsamt.
5. Griseofulvin beeinflußt bei 22 °C die Keimung der Makrokonidien nicht. Die Keimhyphen werden aber durch den Kontakt mit dem GF-haltigen Substrat im Wachstum gehemmt, verformt und zu stärkerer und früherer Verzweigung angeregt.
6. Bei 37 °C wird durch den GF-Zusatz auch der Keimverlauf gestört. Die Keimrate ist geringer, die Folge der Keimstadien stark verzögert. Ungünstige Keimbedingungen verstärken anscheinend die Wirkung des Antibioticums.

Für verständnisvolle technische Assistenz möchte ich Frl. R. Strobel, Frl. R. Bien und Frl. H. Marth danken.

Literatur

Aytoun, R. S. C.; A. H. Campbell; E. J. Napier und D. A. L. Seiler: Arch. of Derm. (Chic.) **81**, 650—657 (1960). — Baumann, G.: Kühn-Archiv **67**, 305—383 (1953). — Böhme, H., und H. Ziegler: Mykosen **3**, 57—69 (1960). — Brian, P. W.: Ann. Bot. NS **13**, 59—77 (1949). — Doran, W. L.: Bull. Torrey Bot. Club **49**, 313—340 (1922). — Emmons, C. W.: Arch. of Derm. (Chic.) **30**, 337—362 (1934). — Evolceanu. R., u. J. Alteras: Mycopath. **10**, 71—82 (1958). — Fischer, E., u. E. Gäumann: Biologie der pflanzenbewohnenden parasitischen Pilze, Fischer, Jena 1929. — Frey, J. R.: Dermatologica **107**, 69—87 (1953). — Frey, J. R., u. H. Geleik: Dermatologica **119**, 132—148 (1959). — Gäumann, E.: Pflanzliche Infektionslehre, Birkhäuser, Basel (1951). — Gerstner, W.: Wiss. Z. d. Martin - Luther - Univ. Halle - Wittenberg, math.-nat. Reihe **2**, 83—126 (1952). — Grimmer, H.: Mykosen **3**, 124—136 (1960). — Hawker, L. E.: Physiology of Fungi, Univ. of London Press Ltd., London (1950). — Heite, H. J. und D. Jahnke: Dtsch. med. Wschr. **84**, 2202—2206. (1959). — Horsfall, J. G.: Principles of fungicidal action. Waltham, Mass., USA (1956). — Kaden, R.: Z. f. G. u. H. **14**, 382—386 (1953). — Kligman, A. M.: J. Invest. Derm. **8**, 81 (1947), Arch. of Derm. (Chic.) **71**, 313—337 (1955). — Koch, H.: Arch. Klin. exp. Derm. **205**, 1—21 (1957). — Langer, H.: Derm. Wschr. **132**, 1254—1260. — Oláh, D., u. G. Maramansi: Dermatologica **105**, 162—166 (1952). — Riddell, R. W., u. N. Ojava: Symp. on Griseofulvin, London (1960). — Rieth, H.: Hautarzt **4**, 474—481 (1953); Mykosen **2**, 89—96 (1959). — Roth, F. J., u. H. Blank: Arch. of Derm. (Chic.) **81**, 662—666 (1960). — Seeliger, H.: Mykosen **1**, 162—165 (1958). Sörgel, G.: Phytopath. Zschr. **28**, 187—204

(1956). — Wheeler, C. E., W. H. Cabaniss u. E. P. Cawley: J. Invest. Derm. 30, 27—32 (1958). — Ueckert, H.: Zbl. f. Bakt. Abt. I, Orig. 176, 106—156 (1959). Ziegler, H.: Mykosen 4, 19—28 (1961). Mykosen, im Druck.

Zur Verwendbarkeit von Cycloheximid als Nährbodenzusatz

Von F. HAUFE

Aus der Universitäts-Hautklinik Greifswald (Direktor: Prof. Dr. S. Bommer)

Wie bereits berichtet, setzen wir bei der Züchtung von Dermatophyten den Nährböden zur Bakterienhemmung an Stelle von Antibiotika Kaliumtellurit mit gutem Erfolg zu. Cycloheximid, in Verbindung mit Kaliumtellurit, wird nur dann dem Nährboden zugesetzt, wenn mit einer starken Verunreinigung durch Schimmelpilze zu rechnen ist. Bei der Diagnostik einer Sporotrichose konnte aber der Erreger auf dem Kaliumtellurit-Nährboden nicht erkannt werden, da das Sporotrichon Schenckii dieselben morphologischen Eigenschaften, infolge Ablagerung metallischen Tellurs in den Hyphen aufwies, wie auf dem Nährboden wachsende Hefen (F. Haufe 1960). Wir wiesen deshalb darauf hin, daß bei jedem Verdacht auf eine seltene Mykose auch Nährböden ohne jeglichen Zusatz Verwendung finden sollten, was an einem weiteren Beispiel erneut bestätigt werden kann.

An unserer Klinik wurde der Ablauf einer generalisierten Cephalosporiose beobachtet, worüber bereits von S. Bommer, F. Haufe und U. Haufe (1961), sowie S. Bommer, W. Werner und F. Haufe (1961) ausführlich berichtet wurde. Während der Beobachtungszeit dieser Cephalosporiose verwendeten wir zur Züchtung des Erregers, Cephalosporium acremonium Corda, aus verschiedenem klinischen Material (Blut, Eiter, Gewebsbröckel) Nährböden mit verschiedenen Zusätzen zur Bakterien- und Schimmelpilzhemmung. Dabei fiel uns auf, daß der Erreger nur auf einem Nährboden ohne jeglichen Zusatz und einem Nährboden mit Zusatz von Kaliumtellurit (0,01 %ig) züchtbar war, während mit Zusatz von Cycloheximid zum Nährboden (0,3 mg/ml) der Erreger sich aus dem klinischen Material nicht kultivieren ließ. Um diese Verhältnisse zu klären, testeten wir in vitro Cycloheximid gegenüber verschiedenen Stämmen von Cephalosporium. Als Basalmedium benutzten wir Maltoseagar, und zwar mit Cycloheximid in den Konzentrationen von 0,1 bis 0,5 mg/ml, die Kombination von Cycloheximid 0,3 mg/ml und Kaliumtellurit 0,01 %ig, sowie nur mit Kaliumtellurit. Als Kontrolle diente Maltoseagar ohne Zusatz. An Pilzstämmen wurden, neben dem von uns isolierten pathogenen Cephalosporium acremonium, ein weiterer, älterer Kulturstamm von Cephalosporium acremonium sowie fünf verschiedene Stämme von Cephalosporium species verwendet.

Alle untersuchten Stämme von Cephalosporium wuchsen auf den Nährböden mit Cycloheximid sowie Cycloheximid und Kaliumtellurit mit einer Ausnahme mehr oder weniger gehemmt. Das von uns isolierte pathogene Cephalosporium zeigte bei den Konzentrationen von 0,1 bis 0,5 mg/ml Cycloheximid gar kein Wachstum. Auf den Nährböden mit Kaliumtellurit als einzigem Zusatz erfolgte bei sämtlichen untersuchten Pilzstämmen normales Wachstum. Dieses Ergebnis ist deshalb bemerkenswert, da Adam und Steitz (1958) fanden, daß die Gattungen Cephalosporium und Scopulariopsis auf Cycloheximid-Nährböden häufiger und besser als auf Nährböden ohne jeglichen Zusatz bzw. nur mit Zusatz

von Neomycin wuchsen. Offensichtlich ist die Empfindlichkeit der Pilze der Gattung Cephalosporium gegenüber Cycloheximid sehr verschieden.

Cycloheximid, ein aus Streptomyces griseus gewonnenes Antibiotikum, wurde von Georg (1953) in die mykologische Untersuchungstechnik eingeführt und in der deutschsprachigen Literatur vor allem von Fegeler (1956) empfohlen. Durch die Fähigkeit des Cycloheximids, vor allem Schimmelpilze selektiv zu hemmen, konnte damit eine größere Ausbeute bei der Züchtung von Dermatophyten aus klinischem Material erzielt werden. Besonders bei der Züchtung von Dermatophyten aus stark verunreinigtem Material wie Nägeln, Tierhaaren usw., hat sich das Cycloheximid ausgezeichnet bewährt und in der mykologischen Routineuntersuchung unentbehrlich gemacht. Allerdings fehlt es auch nicht an Stimmen, die vor einer wahllosen Anwendung des Cycloheximids warnen (Adam und Steitz 1956, 1958). Es werden übrigens auch nicht alle Schimmelpilzarten von Cycloheximid, wie irrtümlicherweise öfters angenommen wird, bei den in der Untersuchungstechnik gebräuchlichen Konzentrationen von 0,1 bis 0,5 mg/ml, völlig gehemmt (Adam und Steitz 1958; Koch und Rieth 1958).

Wir halten es daher im Hinblick auf die Erfahrungen, die wir bei der Züchtung des Erregers einer Cephalosporiose mit Cycloheximid-Nährböden und früher bei der Züchtung des Erregers einer Sporotrichose mit Kaliumtellurit-Nährböden machten, für nützlich, erneut darauf hinzuweisen, daß bei Untersuchungsmaterial, bei dem man mit anderen pathogenen Pilzen als den üblichen Dermatophyten rechnen muß, neben den Nährböden mit Zusätzen zur Schimmelpilz- und Bakterienhemmung, auch solche ohne jeden Zusatz Verwendung finden sollten.

Zusammenfassung

Der Erreger einer generalisierten Cephalosporiose, Cephalosporium acremonium CORDA, wurde in seinem Wachstum auf einem Cycloheximid-Nährboden völlig unterdrückt. Es wird darauf hingewiesen, daß bei Verdacht auf Vorliegen einer selteneren Mykose auch Nährböden ohne jeglichen Zusatz Verwendung finden sollten.

Literatur

Adam, W., und K. Steitz: Derm. Wschr. **134**, 1221 (1956), Zschr. Haut-Geschl. Krkh. **25**, 153 (1958). — Bommer, S., Haufe, F. und U. Haufe: Derm. Wschr. **143**, 229 (1961). — Bommer, S., Werner, W. und F. Haufe: Derm. Wschr. **144**, 952 (1961). — Fegeler, F. Dermatologica (Basel) **113**, 65 (1956). — Georg, L. K.: Arch. Derm. Chicago **67**, 355 (1953). — Haufe, F.: Derm. Wschr. **141**, 171 (1960). — Koch, H., und H. Rieth: Arch. klin. experim. Dermat., **205**, 577 (1958).

Benzylin-Salbe verwirklicht erstmalig die Kombination des bakteriziden und fungiziden Benzoderm-Wirkstoffes mit dem granulationsfördernden d-Pantothenylalkohol in einer weitgehend mineralfettfreien Emulsion vom W/O-Typus

Bei Hautläsionen, Verbrennungen und Folliculitiden

Benzylin® Salbe 20 ml

ARZNEIMITTELFABRIK HÜLS DR. ALBIN HENSE, HÜLS BEI KREFELD

Die Anwendung des Desertomycins für die selektive kulturelle Isolierung von menschenpathogenen Pilzen

Von J. URI und Zs. HERPAY

Mitteilung des Pharmakologischen Instituts (Vorstand: Prof. Dr. T. Vályi-Nagy) und der Dermatologischen Klinik (Prof. Dr. L. Szodoray) der Med. Univ. Debrecen

Mit der Herstellung der zur selektiven Isolierung und Kultur dienenden Nährböden der Mikroben befaßten sich schon die älteren Mikrobiologen. Die verbreiteste Form der reinen infektionsfreien Kultur von Mikroben besteht darin, daß den Nährböden solche Stoffe zugeführt werden, die imstande sind, die eine oder andere Gruppe der unerwünschten Mikroorganismen ziemlich selektiv zu hemmen. Die Antibiotika bedeuteten einen großen Fortschritt auf dem Gebiete der Herstellung von Nährböden zur selektiven Isolierung der verschiedenen Mikroorganismen und ihrer Reinkultur. Die Wirkung der Antibiotika ist im allgemeinen viel stärker und auch spezifischer als die der früher zu diesem Zweck verwendeten organischen und anorganischen Verbindungen Das erste Antibiotikum von wirklich großem Effekt, das Penicillin, wurde zuerst von Fleming zur Herstellung von selektiven Nährböden angewandt. Auch die danach entdeckten Antibiotika versuchte man zur Herstellung von selektiven Nährböden anzuwenden. Heute verwendet man für diagnostische Zwecke Antibiotika enthaltende Nährböden zur Gewinnung von Reinkulturen von Bakterien, Protozoen, Viren, Pilzen usw. (Goldberg).

In der ärztlichen Mikrobiologie bedeutet die Isolierung der menschenpathogenen Pilze in Reinkultur ein großes Problem. Besonders der mittels Kultur durchgeführte Nachweis geschieht fast immer von solchen Gewebsbereichen, die mit Bakterien und saprophytischen Pilzen verunreinigt sind. Die Mikroorganismen, die die Verunreinigung verursachen, sind viel anspruchsloser, widerstandsfähiger und wachsen schneller als die Dermatophyten, so daß sie in der Mehrheit der Fälle den Nährboden überwachsen und die pathogenen Pilze unterdrücken oder gänzlich ihre Entwicklung verhindern. Durch Vermischung der Nährböden mit antibakteriellen Antibiotika gelang es, die bakteriellen Infektionen zurückzudrängen, aber das Überwuchern der saprophytischen Pilze bedeutete noch immer ein Problem. Mit der Entdeckung des Actidions (Cyklohexiimid: Whiffen, Bohonos und Emerson) sowie mit seiner Herstellung in kristallinischer Form kann dagegen auch dieses Problem als gelöst angesehen werden. Das antibiotische Spektrum des Actidions unterscheidet sich von allen vor ihm hergestellten Antibiotika. Es ist gegen Bakterien und Actinomyceten unwirksam, hemmt dagegen den Wuchs der meisten saprophytischen Pilze und Hefen, aber nicht die Vermehrung der Dermatophyten. Infolge dieser Eigenschaften kann es, mit antibakteriell wirkenden Antibiotika oder mit anderen Stoffen in den Nährboden gemischt, aus klinischem Material (Haar, Oberhaut- und Nagelgeschabsel, Schuppenmaterial usw.) zur Reinkultur von Dermatophyten gut verwendet werden. Für den täglichen Gebrauch empfiehlt bzw. verwendet man es in den folgenden Kombinationen: 100 oder 500 μg/ml Actidion + 20 E/ml Penicillin + 40 E/ml Streptomycin (Georg; Georg, Ajello und Papageorge); 100 μg/ml Actidion + 50 μg/ml Chloramphenicol (Rosenthal und Furnari); 500 μg/ml Actidion + 100 μg/ml Kaliumtellurit (Götz und Hertlein).

Sehr ähnlich dem Actidion, in gewisser Hinsicht sogar zur selektiven Isolierung und Reinkultur von Dermatophyten und pathogenen Hefen kann ein neueres

Antibiotikum, das Desertomycin (Uri und Herpay) vorteilhaft verwendet werden. Desertomycin wird durch das aus einem Wüstensand isolierte und als ein neuer Stamm beschriebener Streptomyces flavofungini (Abb. I) als zweites Antibiotikum nebst dem Flavofungin produziert, das über ein breites antifungales Spektrum verfügt (Uri und Békési; Uri, Sàrdi und Békési; Uri [1957, 1958, 1959]; Uri, Nyiri und Valu).

Das Desertomycin ist ein schneeweißes Antibiotikum mit Kristallen in hexagonaler Form (Abb. II). Es ist in heißem Wasser in 0,5 %iger Konzentration löslich. Seine wäßrige Lösung ist bei pH 3—10 stabil; bei Zimmertemperatur aufbewahrt, verliert sie nichts von ihrer Wirksamkeit im Laufe mehrerer Monate. Für Mäuse ist es toxisch. Zuerst wurde von uns seine antibakterielle und cytostatische Wirksamkeit in vitro beschrieben (Uri, Bognár, Békési und Varga; Uri, 1959). In den ersten Berichten erwähnten wir seine antifungale Wirkung nicht, weil es die Vermehrung der menschenpathogenen Pilze nicht hemmte. Im Laufe unserer neueren Untersuchungen hat es sich aber herausgestellt, daß es gegen andere Pilze spezifisch und mit ziemlicher Selektivität wachstumhemmend wirkt.

Abb. I. Die Kolonien des Streptomyces flavofungini. Links: schneeweißer, sporenbildender Auswuchs auf einem ärmeren Nährboden. Rechts: gelber, asporogener Auswuchs auf einem reicheren Nährboden.

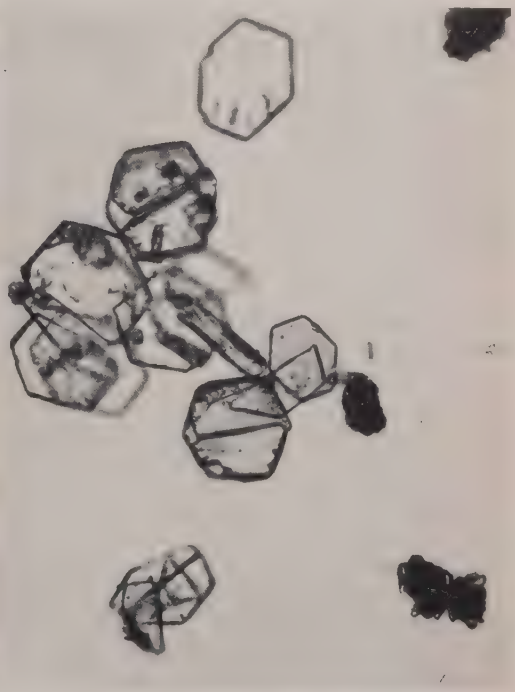


Abb. II. Kristalle von Desertomycin.

Verfasser wollten sich eingehender mit einem ihrer Streptomyces-Stämme beschäftigen, der ein Antibiotikum von Heptaen-Typus produziert und dessen Sporen über längere Zeit in sterilem Sand konserviert wurden. Wie oft wir auch Kulturen angestellt haben, wuchs er immer mit einem unbekannten Penicillin-Stamm kontaminiert. Um den Streptomyces-Stamm in Reinkultur zu erhalten, haben wir die Aussaat aus dem Sand auf einem Nährboden mit Flavofungin bzw. Desertomycin-Zusatz vorgenommen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind auf der Tabelle 1 angegeben.

Tabelle 1

Effekt von Flavofungin und Desertomycin auf mit Penicillium kontaminierte Streptomyces-Kulturen

Nährb.	Stämme	Flavofungin µg/ml				Desertomycin µg/ml			
		C	5	25	50	C	5	50	100
Fest.	Strepto.	+++	+++	++	++	+++	+	—	—
Jenzen	Penicil.	+++	+	—	—	+++	+++	++	—
Flüss.	Strepto.	+++	++	+	—	+++	—	—	—
Jenzen	Penicil.	+++	++	—	—	+++	+++	—	—

Aus der Tabelle ist ersichtlich, was auf Grund unserer vorangehenden Versuche auch zu erwarten war, daß das Wachstum des Penicilliums schon bei 5 µg/ml Konzentration von Flavofungin erheblich zurückgedrängt wurde; bei 25 µg/ml flavofunginhaltiger Konzentration wuchs der Streptomyces-Stamm schon in Reinkultur. Das gleiche Ergebnis erhält man bei der 50 µg/ml Flavofungin-Konzentration.

Auf den Desertomycin enthaltenden Nährböden mit 5 µg/ml Konzentration — und das war für uns überraschend — wuchsen nur vereinzelte Streptomyces-Kolonien und die Oberfläche des Nährbodens war fast ganz von Schimmelbelag bedeckt. Bei 50 µg/ml Zusatz wuchs überhaupt keine Streptomyces-Kolonie, dagegen wuchs auch das Penicillium nur in Form vereinzelter schwächlicher Kolonien. Bei Zusatz von 100 µg/ml Desertomycin ist der Nährboden steril geblieben, es war weder Streptomyes-, noch Penicillium-Wachstum zu sehen.

Diese Ergebnisse zeigten, daß das Desertomycin die Vermehrung saprophytischer Pilze hemmt. Da wir in unseren älteren Versuchen keine Hemmung für die Vermehrung von Dermatophyten und C. albicans durch Desertomycin bei einer Konzentration von 50 und 100 µg/ml gefunden haben, dachten wir daran, daß das Desertomycin über eine actidionartige Wirkung verfügt. Von dieser Voraussetzung ausgehend, haben wir den antifungalen Effekt des Desertomycins gegen verschiedene Pilzgruppen geprüft. Die wäßrige Lösung des Desertomycins (es löst sich durch Erwärmen in 0,5 %) wurde dem Sabouraud'schen Glucose-Agar so zugesetzt, daß die Endkonzentration 5—10—25—50 und 100 µg/ml betrug. Nach Autoklavbehandlung wurden Schrägagar-Röhrchen hergestellt. Nach Erhärtung wurden die den verschiedenen Gruppen angehörenden Pilze auf diese sowie auf den kein Desertomycin enthaltenden Sabouraud'schen Agar beimpft. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen zusammengefaßt.

In der Tabelle 2 zeigen wir hauptsächlich die hemmenden Desertomycin-Konzentrationen der fadenartig wachsenden menschenpathogenen Pilze. Wie ersicht-

lich, erfolgt die Hemmung von N. asteroides bei 25 µg ml und von Achorion quinckeaneum bei 50 µg/ml. Die übrigen Dermatophyten werden erst bei höherer Konzentration inhibiert (50 bis 100 µg/ml oder mehr).

Tabelle 2

Effekt von Desertomycin auf menschenpathogene Pilze

Stämme	Hemm. Konz. µg/ml
Trichophyton mentagrophytes	100
Trichophyton gypseum	>100
Trichophyton violaceum	100
Trichophyton rubrum	>100
Trichophyton tonsurans	50—100
Epidermophyton K-W.	>100
Epidermophyton inguinale	>100
Microsporum audouini	50—100
Microsporun gypseum	100
Achorion quinckeaneum	50
Keratinomyces	100
Phialophora verrucosa	>100
Histoplasma capsulatum	50—100
Blastomyces brasiliensis	50—100
Blastomyces dermatitidis	50—100
Nocardia asteroides	25

Tabelle 3

Effekt von Desertomycin auf Hefen und hefeartige Pilze

Stämme	Hemm. Konz. µg/ml
Candida albicans	500
Candida albicans	250
Candida Krusei	250
Candida parapsilosis	250
Candida tropicalis	250
Geotrichum asteroides	250
Torulopsis pulcherrima	500
Rhodotorula	250
Saccharomyces fragilis	250
Saccharomyces niger	250
Saccharomyces cerevisiae	100
Cryptococcus neoformans	10

In der Tabelle 3 zeigen wir die hemmende Konzentration von Desertomycin auf einige Hefen und hefeartige Pilze. Wie ersichtlich, erfolgt die Hemmung der meisten Stämme erst bei 250 bis 500 μg/ml Konzentration. S. cerevisiae war bereits auf 100 μg/ml empfindlich. Eine Ausnahme zeigt das C. neoformans, das durch Desertomycin schon in 10 μg/ml Konzentration gehemmt wird. Im Gegensatz zu den übrigen Hefen ist dieser Pilz auch gegen Actidion hochempfindlich. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Ferenczi, Zsolt und Uri bei der Untersuchung zahlreicher Hefenstämme überein.

Tabelle 4 enthält Zahlenangaben über die Desertomycin-Empfindlichkeit einzelner Streptomyces-Stämme. Die Streptomycesarten sind die gegen Desertomycin empfindlichsten Mikroorganismen; die meisten werden bereits durch 1 μg/ml gehemmt. Es gibt nur wenige Stämme, die zur gänzlichen Hemmung des Wachstums einer Konzentration von 10 μg/ml bedürfen. Hingegen ist es interessant, daß der Stamm Str. flavofungini, der das Desertomycin und Flavofungin produziert, nicht einmal durch 500 μg/ml gehemmt wird. Der Stamm ist also gegen sein eigenes Antibiotikum unempfindlich.

Tabelle 4

Effekt von Desertomycin auf Streptomyceten

Stämme	Hemm. Konz. μg/ml
Actinomyces hominis	1
Streptomyces ipomoe	1
Streptomyces gelaticus	1
Streptomyces gibsoni	1
Streptomyces griseus	1
Streptomyces griseus	10
Streptomyces erythreus	10
Streptomyces coelicolor	10
Streptomyces 1854	1
Streptomyces 1483	1
Streptomyces AF-2	1
Streptomyces BA-50	1
Streptomyces BA-64	<1
Streptomyces BA-65	<1
Streptomyces flavofungini	>500

Seine Hemmwirkung auf saprophytische und phytopathogene Pilze ist aus der Tabelle 5 zu ersehen. Die Desertomycin-Empfindlichkeit der meisten hier angeführten Pilze schwankt zwischen 10 und 50 μg/ml. Eine Ausnahme bilden die Aspergillen und einige andere Stämme mit einer Hemmkonzentration von 100 μg/ml oder mehr. Beachtenswert ist der selektive Unterschied bezüglich der Empfindlichkeit z. B. zwischen Penicillin und Aspergillen und zwischen den verschiedenen Hefespezies. Dies bedarf noch einer eingehenderen Untersuchung.

Wir konnten in diesen Versuchen die Beobachtung machen, daß das Desertomycin in einer Konzentration, die noch ein gewisses Wachstum ermöglicht, die Conidium-Bildung und Pigment-Produktion der saprophytischen und pflanzen-

pathogenen Pilze in großem Maße hemmt. Die Sporenproduktion der Dermatophyten oder ihr makroskopisches Erscheinen wird indessen nicht beeinträchtigt. Wir haben mit saprophytischen Pilzen, hauptsächlich mit Penicillinen, die Frage zu klären versucht, ob und inwieweit die hemmende Konzentration des Deser-

Tabelle 5

Effekt von Desertomycin auf saprophytische und phytopathogene Pilze

Stämme	Hemm. Konz. µg/ml
Penicillium notatum	10
Penicillium chrysogenum	25
Penicillium expansum	25
Penicillium glaucum	25
Penicillium novum hybrid	50
Penicillium janczewskii	50
Penicillium roqueforti	50
Penicillium funiculosum	25
Penicillium monoverticillatum	25
Botrytis allii	10
Botrytis cinerea	25
Helminthosporum sativum	10
Rhisoctonia solani	10—25
Fusarium moniliforme	25
Fusarium oxysporum	25
Fusarium culmorum	50
Alternaria solani	25
Alternaria dianthy	25
Alternaria cincinata	>100
Scopulariopsis brevicaulis	10—25
Cladosporium sp.	10
Colletotrichum lini	25
Phyllosticta betae	50
Monilia sitophyla	10—25
Trichotecium roseum	50
Aspergillus niger	50
Aspergillus flavus	>100
Aspergillus fumigatus	100
Aspergillus oryzae	>100
Aspergillus clavatus	100
Actinomucor repens	100
Synchitrium racemosum	100
Gibberella fujikuroi	>100
Neurospora sitophyla	>100
Rhizomucor	>100
Rhizopus nigricans	>100
Circinella minor	>100
Cunninghamella echinulata	100
Stemphyllium spp.	25—50

tomycins von der Größe des Inokulums (Sporenzahl) abhängt. Nach unseren Ergebnissen ist die wachstumshemmende Konzentration um so geringer, je kleiner die inokulierte Sporenzahl ist.

Auf Grund der berichteten Versuche schien unsere Vorstellung berechtigt, daß Desertomycin zur Herstellung selektiver Nährböden herangezogen werden kann, um aus klinischem Material Reinkulturen von Dermatophyten und Candidae zu erhalten. Um dieses Problem zu klären, haben wir aus demselben für Pilzinfekte verdächtigen klinischen Versuchsmaterial (Haare, Nägel, Haut usw.) einerseits auf Sabouraud-Agar, anderseits auf Sabouraud-Agar mit Desertomycinzusatz (30 bis 50 und 100 μg/ml) Impfungen vorgenommen. Die Ergebnisse sind auf Tabelle 6 veranschaulicht. Insgesamt wurden 519 Versuchsmaterialien beimpft. In 172 Fällen von diesen war die Kultur eines Dermatophytons positiv; es waren aber nur 57 Fälle, in welchen das Dermatophyton am Kontroll- und am desertomycinhaltigen Nährboden auf gleiche Weise erkannt werden konnte. In 115 Fällen wuchs auf dem Kontrollröhrchen (Sabouraud-Agar ohne Desertomycinzusatz) nur irgendein Bakterium oder saprophytischer Pilz, der die ganze Oberfläche des Nährbodens bedeckte. In diesen Fällen war kein Dermatophytenwachstum nachweisbar, dagegen wuchsen auf den zu ihnen gehörenden Nährböden mit Desertomycinzusatz der Dermatophyten in Reinkultur. Ohne Desertomycinzusatz hätte man in mehr als der Hälfte der Kulturen überhaupt keine Kulturdiagnose stellen können.

Tabelle 6

Kultur von klinischen Proben auf Desertomycin-haltigen Nährboden

Zahl der Kulturen	Positive Kultur von Dermatophyten		
	insgesamt	auch auf Kontrollnährb.	nur auf Desertom. Nährboden
519	172	57	115

Dadurch ist erwiesen, daß Desertomycin in der Dermatomykologie ähnlich dem Actidion zur Herstellung selektiver Nährböden vorteilhaft verwendet werden kann. Gegenwärtig empfehlen wir, das für Pilzinfektion verdächtige klinische Material auf vier Schrägagar-Röhrchen zu verimpfen. Das eine soll der gebräuchliche Sabouraud-Agar und die drei anderen je 30, 50 bzw. 100 μg/ml Desertomycin enthaltender Sabouraud-Agar sein. Im allgemeinen bewährt sich am besten ein Nährboden mit 50 μg/ml Desertomycin-Zusatz. Aber entsprechend der Desertomycin-Empfindlichkeit der örtlich am häufigsten vorkommenden verunreinigenden Bakterien — oder Pilzarten — kann auch 30 μg/ml genügend sein, dagegen ist es möglich, daß man eines Quantums von 100 μg/ml bedarf.

Die Herstellung des Sabouraud-Agars mit Desertomycin-Zusatz geschieht folgendermaßen: von Desertomycin stellen wir unter Erwärmen eine 0,5%ige Lösung her, von der der notwendige Zusatz dem aufgelösten Agar zugesetzt wird. (1 % Pepton, 2 % Glucose und 2 % Agar). Nach Vermischen wird jedes Röhrchen mit je 5 bis 8 ml gefüllt, im Autoklaven behandelt und schräggestellt. Nach Erhärten können die Röhrchen verwendet werden.

Besprechung

Auf Grund der bisherigen Untersuchungen stehen uns zwecks Isolierung und Züchtung von menschenpathogenen Pilzen in Reinkultur zwei mit einem Antibiotikum hergestellte Nährböden (S a b o u r a u d - Agar) verschiedener Abstammung und Typs zur Verfügung. Das eine Antibiotikum ist das Cycloheximid (Actidion), das andere das Desertomycin. Obwohl in der selektiven antimikrobischen Wirkung und den anderen Eigenschaften der beiden Antibiotika eine gewisse Ähnlichkeit besteht, weisen die zwei Stoffe andrerseits auch wesentliche Unterschiede auf. Darum ist es notwendig, auch über diese Unterschiede vergleichend kurz zu berichten, damit jene nützlichen Eigenschaften herausgestellt werden, auf Grund deren man sie zur Herstellung selektiver Nährböden vorteilhaft verwenden kann.

Im Laufe der vergangenen Jahre haben sich die wichtigen Eigenschaften ergeben, die das jeweilige Antibiotikum zur Herstellung selektiver Nährböden geeignet machen, und zwar: 1. chemische und physikalische und 2. biologische Eigenschaften.

1. Wichtigere erwünschte chemische und physikalische Eigenschaften: a) Löslichkeit in Wasser bzw. in entsprechenden Nährböden, b) Hitzebeständigkeit, weiter soll es seine Wirksamkeit im Nährboden über längere Zeit behalten und c) in den Agar-Nährboden entsprechend diffundieren.

2. Biologische Eigenschaften: a) das antimikrobische Spektrum soll spezifisch und selektiv sein, b) es darf die zu züchtenden Mikroorganismen-Arten nicht schädigen und c) die menschliche Haut nicht reizen oder schädigen.

Bezüglich der Löslichkeit in Wasser entsprechen beide erwähnten Antibiotika den Anforderungen. Beide lösen sich in einer Menge, die zur Herstellung von selektivem Nährboden notwendig ist; das Cycloheximid auch in kaltem Zustand, das Desertomycin mittels Erwärmen. Aber hinsichtlich der Hitzestabilität bestehen bei den beiden Antibiotika Unterschiede. Das ergibt sich übrigens auch aus dem Schmelzpunkt der beiden kristallinischen, reinen, einheitlichen Stoffe. Der Schmelzpunkt des Cycloheximids ist bei 116 bis 117 °C, und der des Desertomycins bei 189 bis 190 °C. Die Stammlösung des Cycloheximids wird deshalb noch durch irgendeinen Bakterien-Filter sterilisiert und die sterile Lösung unter aseptischen Verhältnissen dem im Autoklaven behandelten und nachher dem auf 45 °C abgekühlten S a b o u r a u d - Dextrose-Agar zugesetzt. Das ist eine ziemlich langwierige und Umsicht beanspruchende Arbeit. Das Desertomycin ist dagegen in seiner wäßrigen Lösung hitzestabil und so kann es mit dem S a b o u r a u d - Agar vermischt im Autoklaven behandelt werden. Die Herstellung des Nährbodens wird dadurch einfach und die Sterilität kann auch besser gesichert werden. Übrigens diffundieren im Agar beide Antibiotica ziemlich gut und verlieren im sterilen Nährboden auch nach Monaten nicht ihre antibiotische Wirkung.

Vom Gesichtspunkt der Dermatophyten-Kultur ist die selektive Wirkung der beiden Antibiotika nahezu ähnlich. Beide hemmen oder drängen die Entwicklung der verunreinigenden saprophytären Pilze wesentlich zurück. In der angewandten Menge beeinträchtigt keines von ihnen die Dermatophyten; sie bringen weder makroskopische noch mikroskopische Veränderungen zustande. Das Cycloheximid ist vielleicht von diesem Gesichtspunkt aus mit größerer Sicherheit verwendbar, weil seine Konzentrationsbreite (Hemmung der Saprophyten — Hemmung der Dermatophyten) eine größere ist. Bei Desertomycin liegen diese zwei Konzentrationen näher zueinander. Dagegen hat das Desertomycin den Vorteil,

daß es in der angewandten Menge auch das Anwachsen der üblichen Bakterien hemmt. Darum reicht es auch allein zur Herstellung selektiver Nährböden aus und es muß kein anderer antibakteriell wirkender Stoff zugesetzt werden (Penicillin, Streptomycin, Chloramphenicol, Kaliumtellurit usw.) Actidion besitzt überhaupt keine antibakterielle Wirkung. Daraus ergibt sich, daß die zwei Antibiotika zur Herstellung selektiver Nährböden anderen Typus nicht zugleich, sondern oft sogar mit entgegengesetztem Ziel und Erfolg verwendet werden können. So dient z. B. das Cycloheximid in der Bierindustrie zum Nachweis infizierender Bakterien in der Herstellung selektiven Nährbodens (Ford und Klomparens), weil es das Anwachsen der Bierhefe- und eventuellen verunreinigenden Pilze, aber nicht das der Bakterien hemmt. Desertomycin ist im Gegensatz — in dem entsprechenden Nährboden vermischt — zur Reinkultur der Bierhefen geeignet, weil es deren Anwachsen nicht beeinflußt, dagegen die Vermehrung der eventuell verunreinigenden Bakterien und Pilze hemmt.

Ähnlich ist die Wirkung der zwei Antibiotika in der Hinsicht, daß Cryptococcus neoformans — abweichend von den anderen Hefen — gegen beide ungewöhnlich empfindlich ist. Dagegen ist N. asteroides gegen Actidion unempfindlich, hingegen hemmt Desertomycin schon in niedriger Konzentration sein Angehen. Im Falle von Asp. fumigatus steht die Sache umgekehrt. Dessen Anwachsen wird durch Cyloheximid gehemmt, nicht dagegen durch Desertomycin. Noch mehrere kleinere Ähnlichkeiten und Abweichungen können in der Wirkung des Actidions und Desertomycins aufgedeckt werden, die aber anläßlich dieser Besprechung nicht wesentlich sind und noch weiterer Untersuchungen bedürfen. Es muß aber unbedingt erwähnt werden, daß das Desertomycin weder in kristallinischer Form die Haut reizt und schädigt. Das Actidion verhält sich dagegen in dieser Hinsicht ähnlich dem Phenol, es reizt sowohl die Haut als auch die Schleimhaut, aber es kann intramuskulär und intravenös ohne Gewebsschädigung injiziert werden.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse kann das Desertomycin ähnlich dem Actidion zur Herstellung von Nährböden zur selektiven Isolierung und Kultur von menschenpathogenen Pilzen vorteilhaft verwendet werden. Durch Desertomycin sind das dermatomykologische Laboratorium und auch andere mykologische Laboratorien um eine neue Möglichkeit reicher geworden.

Zusammenfassung

Mittels vergleichender mykologischer Versuche wurde festgestellt, daß das Desertomycin, ein neues und in kristalliner Form vorliegendes Mittel aus einem Streptomycelstamm isoliertes Antibiotikum, über eine selektive, antimykotische Wirkung verfügt. Mit Sabouraud-Agar vermischt hemmt es schon in einer niedrigen Konzentration das Anwachsen der Mehrzahl von Streptomyceten sowie saprophytischen und pflanzenpathogenen Pilzen (und auf Grund unserer vorangegangenen Versuche der üblichen Bakterien), dagegen hemmt es die Entwicklung von Dermatophyten und Hefen (mit Ausnahme des C. neoformans) erst in einer viel höheren Konzentration.

Auf Desertomycin enthaltendem Nährboden konnten aus dem durch Bakterien und saprophytische Pilze verunreinigten klinischen Untersuchungsmaterial die pathogenen Pilze in Reinkultur um mehr als 50 % erfolgreicher gezüchtet werden als auf Nährböden, die kein Desertomycin enthielten.

Im Hinblick auf die selektive Isolierung und Kultur von menschenpathogenen Pilzen hat Desertomycin gegenüber Cyclohacimid (Actidion) zahlreiche Eigenschaften voraus.

Literatur

Ferenczy, L., Zsolt, J. u. Uri, J: Im Druck. — Fleming, A.: Brit. J. Exp. Path. **10**, 226, 1929. — Ford, J. H. u. Leach, B. E.: J. Am. Chem. Soc. **70**, 1223, 1948. — Ford, J. H. u. Klomparens, W.: Antib. Chemother. **10**, 682, 1960. Georg, L. K.: Arch. Dermat. Syph. **67**, 355, 1953. — Georg, L. K., Ajello, L. u. Papageorge, C.: J. Lab. Clin. Med. **44**, 422, 1954. — Goldberg, H. S.: Antibiotics, Van Nostrand, 1959, 528—560. — Götz, H. u. Hertlein, E. M.: Dermat. Wschr. **139**, 8, 1959. — Rosenthal, S. A. u. Furnari, D.: J. Invest. Dermatol. **28**, 367, 1957. — Uri, J.: Arzneim. Forsch. **8**, 687, 1958; **9**, 175, 1959; Osztályközl. **9**, 219, 1958; **10**, 333, 1959. — Uri, J.: Nature **183**, 1188, 1959. — Uri, J. u. Békési, I.: Nature **181**, 908, 1958. Uri, J. u. Herpay, Zs.: Nature, **191**, 1015, 1961. — Uri, J. Sárdy, L. u. Békési, I.: Ungar. Patent, 146.495. 3. Okt. 1957 — Uri, J., Nyiri, L. u. Valu, G.: Nature, Im Druck. — Uri, J., Bognár, R., Békési, I. u. Varga, B.: Nature **182**, 401, 1958. — Whiffen, A. J., Bohonos, N. u. Emerson, R. L.: J. Bacteriol. **52**, 610, 1946.

Über das Vorkommen von Sproßpilzen bei einigen Haustieren und deren Bedeutung als Infektionsquelle für den Menschen

Von W. BISPING

Aus dem Institut für Mikrobiologie und Tierseuchen der Tierärztlichen Hochschule Hannover

Die zunehmende Beachtung, die Hefefunde bei den verschiedensten Krankheitsprozessen des Menschen finden, gibt der Frage nach der Epidemiologie, insbesondere der Herkunft der Pilze, neue Impulse. Welche Bedeutung in diesem Zusammenhang unseren Haustieren als Hefeträgern und mögliche Infektionsquelle oder -gefahr für den Menschen beizumessen ist, ist bisher wenig bekannt, da größere Reihenuntersuchungen, ausgenommen von Kotproben (van Uden und Mitarbeiter, Mehnert), über das Vorkommen von Hefen bei Tieren fehlen.

Um unsere Kenntnisse hier zu erweitern, wurden im hiesigen Institut über einen längeren Zeitraum 4167 Untersuchungsproben von Pferden, Rindern, Schweinen, Hunden, Hühnern und Tauben kulturell auf Sproßpilze untersucht. Die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Es handelte sich u. a. um Milchproben von gesunden und an Mastitis erkrankten Kühen, um Vaginaltupfer von Stuten und Kühen sowie Präputialspül- und Samenproben von Bullen, die z. T. infolge Erkrankungen der Genitalorgane steril waren, und um innere Organe, wie z. B. Herz, Leber, Milz, Niere und Lunge von Pferden, Rindern, Schweinen und Hühnern, die mit verschiedenartigen Krankheiten behaftet gewesen waren, bei denen jedoch nach dem Ergebnis der klinischen oder pathologisch-anatomischen Untersuchung ein Mykoseverdacht nicht vorlag.

Der Nachweis der Hefen aus diesem Untersuchungsmaterial erfolgte kulturell auf dem Hamburger Testagar nach Kimmig, bei einer Bebrütungstemperatur von

37 °C und -dauer bis zu 7 Tagen. Die isolierten Hefen wurden nach den Angaben von Lodder und Kreger van-Rij; Rieth (1958 a, b); Rieth und Schönfeld; Seeliger (1956, 1959), Aschner und Cury nach ihren morphologischen und physiologischen Merkmalen bestimmt.

Tab. 1: **Die Zusammensetzung des Untersuchungsmaterials**

Untersuchungsmaterial	Pferd	Rind	Schwein	Hund	Huhn	Taube
Milch		1036				
Sperma		174				
Präputialspülproben		270				
Vaginaltupfer	792	134				
Tupfer vom äußeren Ohrgang				214		
Innere Organe (Lunge, Milz, Leber, Herz, Niere u. a.)	27	115	152	29	769	
Darmschleimhaut und Kotproben	5	57	22	5	236	130
insgesamt	824	1786	174	248	1005	130

Aus dem beschriebenen Untersuchungsmaterial konnten in 18,3 % der Proben Hefen nachgewiesen werden. Insgesamt wurden 761 Hefestämme isoliert, von denen 625 bis zur Art und 85 bis zur Gattung bestimmt wurden (s. Tab. 2). Weitere 51 Hefestämme konnten nach dem benutzten Differenzierungsverfahren nicht bestimmt werden, da sie entweder als Art noch nicht beschrieben sind oder bei der Isolierung ihre Überführung in Reinkultur, größtenteils auf Grund einer Verunreinigung mit Schimmelpilzen, nicht gelang.

Am häufigsten wurden Sproßpilze bei Hühnern, nämlich in 33,4 % der Untersuchungsproben, nachgewiesen; es folgte das Schwein mit 27,5 %, das Pferd mit 9,8 % und das Rind mit 4 %. Vergleichsweise zu diesen Untersuchungsergebnissen seien die von Rieth (1958 a) an menschlichem Untersuchungsmaterial aufgeführt, der aus 15 592 Proben 4176 Hefestämme (26,8 %) isolierte. Die quantitativen Verhältnisse beim Menschen scheinen somit nicht ohne weiteres eine Parallele bei allen Haustierarten zu finden. Wenn auch den eigenen Untersuchungen für die einzelnen Haustierarten ein quantitativ und qualitativ unterschiedliches Untersuchungsmaterial zugrunde liegt, so kann ihnen trotz dieses Vorbehaltes entnommen werden, daß Huhn und Schwein in größerem Umfange Hefen beherbergen als Pferd und Rind. Beide Tierarten erkranken auch nach tierärztlichen Erfahrungen relativ häufig an Sproßpilzmykosen, insbesondere an Soor, während bei Pferd und Rind, abgesehen von der Rindermastitis, Sproßpilzmykosen seltener angetroffen werden.

Die isolierten Hefen mußten nach den Ergebnissen der Identifizierung 7 verschiedenen Gattungen (*Saccharomyces, Pichia, Candida, Torulopsis, Rhodotorula, Trichosporon, Pityrosporum)* und 32 verschiedenen Arten zugeordnet werden (s. Tab. 2). Es handelte sich fast ausschließlich um imperfekte Hefen, da Askosporen nur bei 12 Stämmen eindeutig nachweisbar waren, die auf Grund ihrer weiteren Eigenschaften zu den Gattungen *Saccharomyces* und *Pichia* gehörten.

Tab. 2: **Nachweis von Hefen bei Haustieren in eigener Untersuchung**

	Zahl der Untersuchungen bei						
	Pferd	Rind	Schwein	Hund	Huhn	Taube	insgesamt
Anzahl der Untersuchungsproben	824	1786	174	248	1005	130	4167
Anzahl der Untersuchungsproben mit Hefenachweis	81	72	48	141	336	83	761
S. fragilis		1					1
S. species		3	1				4
Pi. fermentans			6		1		7
C. albicans	2	2	4	3	85	13	109
C. mycoderma	1						1
C. zeylanoides	4				1		5
C. rugosa			2				2
C. humicola	3	2			2		7
C. curvata	5	1					6
C. krusei	1	6	12		4		23
C. bovina				2	145	2	149
C. pulcherrima	2	1		1			4
C. parapsilosis	11	12	3	3	6		35
C. scottii					1		1
C. guilliermondii				1	1		2
C. tropicalis		3	2		1		6
C. pseudotropicalis	1	2	2	3			8
C. brumptii			3		5	2	10
C. species	2	3	3	4	10	56	78
To. aeria					4		4
To. candida	6	4			4	4	18
To. ernobii	1						1
To. famata	23	8		2	7	1	41
To. glabrata	1		1		1		3
To. dattila	4	2	2	1	4		13
To. globosa		1	1		1	4	7
To. sake	1						1
To. inconspicua			2	1			3
To. species		2	1				3
Rh. mucilaginosa	8	8		1		2	18
Rh. rubra	1						1
Rh. glutinis		5		2	3		10
Tr. cutaneum	3	2		1	8		14
P. canis				116			116
nicht bestimmbar	1	4	3	1	42		51

Unter den nachgewiesenen Hefen befanden sich keine Angehörigen der Gattung *Cryptococcus* (Cr.). Dies war für apathogene *Cryptococcus*-Arten auch nicht zu erwarten, da sie sich bei der angewandten Züchtungstemperatur von 37 °C, abgesehen von gelegentlichen Ausnahmen bei *Cr. diffluens* (Seeliger 1959), nicht zu vermehren vermögen. Aber auch der pathogene *Cr. neoformans* konnte nicht ermittelt werden, obgleich alle in Frage kommenden Stämme auf ihr Harnstoffspaltungs- und Stärkebildungsvermögen untersucht wurden und sich unter dem Untersuchungsmaterial auch ältere, nach der Ablage der Umwelt längere Zeit ausgesetzte Taubenkotproben befanden, in denen nach den Untersuchungen amerikanischer Autoren (Emmons, Kao und Schwarz, Littmann und Schneierson) *Cr. neoformans* häufig vorkommt.

Die meisten Hefen (445 Stämme) waren der Gattung *Candida* zuzuordnen. Von besonderem Interesse ist hierbei das Vorkommen von *C. albicans*, die nach den bisherigen Erfahrungen bei Mensch und Tier am häufigsten in ursächlicher Beziehung zu Krankeitsprozessen steht. Sie war beim Pferd in 0,24 %, beim Rind in 0,11 %, beim Hund in 1,21 %, beim Schwein in 2,3 % und beim Huhn in 8,5 % der Untersuchungsproben nachweisbar. Der Gesamtanteil von *C. albicans* an den bestimmten Hefen betrug beim Pferd 2,4 %, beim Rind 2,8 %, beim Hund 2,1 %, beim Schwein 8,3 % und beim Huhn 25,3 %. Beim Menschen beträgt vergleichsweise der Anteil von *C. albicans* an Hefefunden nach Rieth (1958 a) 33,3 %, nach Sorfice und Mitarbeitern 55,2 %, nach Windisch und Staib 51,2 % und nach Bernhardt 50 %. Diese Untersuchungszahlen zeigen deutlich, daß der eigentliche Träger von *C. albicans* der Mensch ist. Lediglich das Huhn und wahrscheinlich auch andere Geflügelarten, die jedoch nicht untersucht wurden, scheinen gegenüber dieser Hefe empfänglicher zu sein und ihr gute Entwicklungsbedingungen zu bieten. Auch bei der Untersuchung von Kotproben von Tauben erwiesen sich von 83 isolierten Hefestämmen 13 als *C. albicans*. Eine Parallele zum Menschen hinsichtlich der häufigen Ansiedlung von *C. albicans* bildet möglicherweise auch der Affe. Bei einem allerdings sehr kleinen Untersuchungsmaterial erwiesen sich von 14 aus verschiedenen Affen isolierten Hefestämmen 9 als *C. albicans*. In einem Falle lagen gleichzeitig Soorerscheinungen vor.

Das nach diesen Untersuchungen verhältnismäßig geringe Vorkommen von *C. albicans* bei den Haussäugetieren wird bestätigt durch entsprechende Beobachtungen von van Uden und Mitarbeitern (1957, 1958), die bei der Untersuchung von Blinddarminhalt beim Rind niemals, beim Pferd in 4,4 % und beim Schwein in 9,2 % *C. albicans* fanden.

Der Anteil anderer, für den Menschen als fakultativ pathogen angesehenen Candida-Arten an den 761 isolierten Hefestämmen betrug für *C. tropicalis* 0,8 %, für *C. parapsilosis* 4,6 % und für *C. pseudotropicalis* 1,1 %.

Des mykologischen Interesses wegen sei noch auf 2 häufig nachgewiesene, nach unseren bisherigen Kenntnissen ausgesprochen zoophile Hefearten hingewiesen, nämlich auf *Candida bovina* und *Pityrosporum canis*.

Candida bovina war die beim Huhn am häufigsten vorkommende Hefe; sie war in 14,4 % der Untersuchungsproben nachweisbar und ihr Anteil an den 336 vom Huhn isolierten Stämmen betrug 43,2 %. Anhaltspunkte für eine Pathogenität dieser Hefe für das Huhn konnten nicht gefunden werden. Die intravenöse Injektion einer dichten Suspension bei Kaninchen und bei Mäusen führte innerhalb einer Beobachtungszeit von 42 Tagen weder zum Tod der Versuchstiere noch zu pathologisch-anatomischen Veränderungen. *C. bovina* ist bisher nur selten be-

schrieben worden. Van Uden und Do Carmo-Sousa isolierten sie 1957 aus dem Blinddarm eines Rindes. Nach den Untersuchungen von Kregervan-Rij (1958) ist sie die imperfekte Form von *Saccharomyces tellustris* (van der Walt 1957) und eng verwandt mit *Torulopsis pintolopesii*, von der sie sich durch die Zellgröße und durch die Bildung eines primitiven Pseudomyzels, das bei den eigenen Untersuchungen auf Reis- und Maismehlagar durch schmale, zylindrische Zellen angedeutet war, unterscheidet. Alle isolierten *C. bovina*-Stämme vermochten nur Glukose zu vergären und zu assimilieren, nicht dagegen Galaktose, Saccharose, Maltose und Laktose, ebenso war die Stickstoffassimilation negativ. *Pityrosporum-canis* wurde in 60,3 % der Fälle der bei Hunden häufig vorkommenden Entzündung des äußeren Ohrganges isoliert. In Ohrgängen gesunder Hunde war es nur in 46,2 % und in den meisten Fällen nur über eine Anreicherung, die durch 5 tägige Bebrütung der Tupfer in Bierwürze erreicht wurde, nachweisbar. Es scheint daher möglich, daß dieser Pilz an der Gestaltung und Unterhaltung des Entzündungsprozesses im äußeren Ohrgang ursächlich beteiligt ist. Hierfür sprechen auch die Untersuchungen von Gustafson, der mit Reinkulturen das Krankheitsbild beim Hund experimentell auslösen konnte. Im ganzen gesehen scheint jedoch hinsichtlich der Pathogenität des *P. canis* für den Hund die gleiche Problematik zu bestehen, wie für die Pathogenität des P. ovale für den Menschen.

Nach den eigenen Untersuchungen handelte es sich bei den isolierten *Pityrosporum*-Stämmen um 2—3 μ breite und 3—4 μ lange, ovale, anaskosporogene Hefen. Die Sprossung erfolgte auf breiter Basis, so daß zwischen Mutter- und Tochterzelle eine breite, gradlinig verlaufende Bebrütungszone bestand. Auf dem Diagnostikagar nach Kimmig trat innerhalb von 48 Stunden ein gutes Wachstum ein. Die Fermentation von Glukose, Galaktose, Saccharose, Maltose und Laktose fiel ebenso wie die Assimilation dieser Zucker und von Kaliumnitrat, geprüft sowohl nach der Gußplatten-Methode nach Beijerinck wie auch in flüssigen Nährböden nach Wickerham, negativ aus. Auf Grund dieser Eigenschaften, insbesondere der typischen Sprossung „auf breiter Basis", dem Fehlen von Myzel, Pseudomyzel und Askosporen, wurden die Hefen dem Genus *Pityrosporum* zugeordnet.

Schwieriger und wegen unzureichender Kenntnisse über die Arten dieser Gattung war dagegen die Artdiagnose. Bisher sind 4 verschiedene Arten beschrieben worden, nämlich *P. ovale, P. orbiculare,* beide vom Menschen stammend, sowie *P. pachydermatis,* das Weidman (1952) aus krankhaften Hautveränderungen eines Nashornes isolierte und *P. canis,* das Gustafson (1955) in Ohrgängen von Hunden fand. Morphologische Unterscheidungsmerkmale dieser Arten, wie Gestalt und Größe dieser Blastosporen sowie Art der Sprossung sind nur bedingt brauchbar, da sie sich mit Art und Zusammensetzung der Nährböden verändern und somit nicht sicher reproduzierbar sind. Ein eindeutiger Unterschied zwischen den eigenen Stämmen und *P. ovale* und *P. orbiculare* bestand jedoch im kulturellen Verhalten. Während *P. ovale* und *P. orbiculare* zu ihrem Wachstum unbedingt einen Fettzusatz (z. B. Lanolin) zu den Nährböden benötigen, wuchsen die eigenen Stämme ohne einen solchen Zusatz auch über mehrere Passagen auf den gewöhnlichen Nährböden gut. Über die kulturellen Bedürfnisse von *P. pachydermatis* ist nur wenig bekannt, da sich diese Art in Kulturpassagen nur begrenzte Zeit hielt und somit Vergleichstämme heute nicht mehr zur Verfügung stehen. Inwieweit diese Art mit dem, ähnlich den eigenen Stämmen, auf gewöhn-

lichen Nährböden gut wachsenden *P. canis* identisch ist, läßt sich daher nicht entscheiden. Somit kann die Zuordnung der isolierten Stämme zu *P. canis* nur unter Vorbehalt erfolgen.

Die vorgenannten Untersuchungsergebnisse haben gezeigt, daß für den Menschen fakultativ pathogene Sproßpilze wie z. B. *Candida albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis* u. a. bei Haustieren vorkommen. Damit kann die Frage, ob Haustiere eine Infektionsgelegenheit für den Menschen darstellen, nicht generell verneint werden. Es sei auf die von Reich und Nechtow gemachte Beobachtung verwiesen, nach der eine durch *C. albicans* verursachte Penis- und Vaginalmykose bei Hunden Ursache für ständige Reinfektionen ihrer Besitzerin war, die mit den Tieren in enger Gemeinschaft lebte. Andererseits finden sich fakultativ pathogene Hefen auch in Lebensmitteln tierischer Herkunft. So konnten beispielsweise im Verlaufe der eigenen Untersuchungen *C. albicans, C. tropicalis, C. parapsilosis, C. pseudotropicalis,* sowie *C. krusei* aus der Milch gesunder und euterkranker Kühe isoliert werden. Nach der experimentellen Euterinfektion einer meiner Versuchskühe mit *C. albicans* wurde dieser Erreger im Anschluß an eine vorübergehende, spontan abheilende Mastitis über 3 Wochen mit der Milch ausgeschieden. Eine andere Kuh, die intramammär mit *C. tropicalis* infiziert wurde, schied diesen Erreger ebenfalls nach vorübergehender Mastitis 3 Wochen mit der Milch aus. Andererseits wurden von Seele allerdings nicht näher bestimmte Hefen im Rahmen der bakteriologischen Fleischuntersuchung gefunden. Lerche und Mitarbeiter fanden *C. parapsilosis* in Rohwürsten.

Dennoch darf dieses Vorkommen fakultativ pathogener Hefen bei Haustieren und in Lebensmitteln tierischer Herkunft in der Bedeutung als Infektionsquelle für den Menschen nicht überbewertet werden. Hierfür lassen sich folgende Gründe anführen. Schließt man sich der Meinung Windischs (1944) an, daß die Lebensmittel die einzige wichtige Infektionsquelle für den Menschen in den gemäßigten Zonen sind, so werden bei der Übertragung der meisten Hefen, allerdings mit Ausnahme von *C. albicans,* pflanzliche Lebensmittel wie z. B. Marmeladen, Gelees, frische und gekochte Kartoffeln, Obst, Bier, Wein und viele andere, eine ebensolche, wenn nicht noch größere Rolle spielen als Lebensmittel tierischer Herkunft. Aus solchem Untersuchungsmaterial vermochte Windisch *C. tropicalis, C. krusei, C. guilliermondii* und andere *Candida*-Arten zu isolieren. Windisch und Straib fanden bei ihren Untersuchungen zur jahreszeitlichen Verteilung der im Darmtrakt bei Kranken vorkommenden Hefepilze das reichlichste *C. tropicalis*-Vorkommen im August und machen hierfür den Verzehr von Stein- und Beerenobst, das diese Art in besonders hohem Maße beherbergt, verantwortlich.

Zu der auf pflanzlichen Lebensmitteln vorkommenden Gruppe von Hefen gehören praktisch alle für Mensch und Tier fakultativ pathogenen Candida-Arten mit Ausnahme von *Candida albicans,* die nach den derzeitigen Erfahrungen fast nur als Kommensale bei warmblütigen Tieren und beim Menschen vorkommt. Von Pflanzen und aus der Erde wurde sie bisher nur sehr selten und dann nur in beschränktem Umfange nachgewiesen (van Uden und Mitarbeiter 1956; die Menna 1955, 1958; Ajello). Aus diesem Grunde kann die Ausbreitung von *C. albicans* im wesentlichen nur von einem infizierten Organismus ausgehen, und dies wird entsprechend ihrem zahlenmäßigen Vorkommen in den meisten Fällen der Mensch und in selteneren auch das Tier sein. Daß die Kontaktinfektion von Mensch zu Mensch sicherlich wichtiger ist, kann auch aus den Untersuchungen

von Skobel und Mitarbeitern geschlossen werden, die feststellten, daß Infektionen mit *C. albicans* bei Neugeborenen bereits mit dem 10. Lebenstage beginnen, zu einem Zeitpunkt also, an dem eine andere Infektionsmöglichkeit praktisch noch gar nicht besteht. Abschließend ist somit festzustellen, daß Haustiere nach unseren bisherigen Erkenntnissen in der Epidemiologie menschlicher Sproßpilze nur eine begrenzte Bedeutung haben. *Candida*-Hefen kommen zwar auch bei den Haustieren vor und können wohl auch von diesen auf den Menschen übertragen werden, doch scheinen andere Infektionswege, wie insbesondere die Übertragung dieser Hefen von Mensch zu Mensch, eine größere Bedeutung zu haben.

Zusammenfassung

An Hand von 761 Hefestämmen, die aus 4162 Untersuchungsproben von Pferd, Rind, Schwein, Hund, Huhn und Taube isoliert wurden, wird eine Übersicht über das Vorkommen von Hefen bei diesen Haustieren gegeben. Der Anteil der medizinisch besonders interessierenden *Candida albicans* an den Hefefunden betrug beim Pferd 2,4 %, beim Rind 2,8 %, beim Hund 2,1 %, beim Schwein 8,3 % und beim Huhn 25,3 %. Von anderen vielfach für den Menschen als fakultativ pathogen angesehenen Hefen wurden u. a. *C. tropicalis, C. krusei, C. pseudotropicalis, C. guilliermondii* und *C. parapsilosis* nachgewiesen. Es werden die Gründe angeführt, warum Haustieren nach den bisherigen Erfahrungen als Infektionsträger für den Menschen nur eine begrenzte Bedeutung zukommt.

Literatur

Ajello, L. (1960): Histoplasma capsulatum soil studies. Mykosen 3, 43—48. — Aschner, M. u. A. Curry (1951): Starch production in the genus Trichosporon. J. Bact. **62**, 350—352. Bernhardt, H. (1960): Die Pilzarten des Sputums. Zbl. Bakt. I. Orig. **178**, 515—522. Emmons, Ch. W. (1955): Saprophytic sources os Cryptococcus neoformans associated with the pigeon (Columbia livia). Amer. J. Hyg. **62**, 227—232. Gustafson, B. (1954): Otitis externa hos hund. Nord. Vet. Med. **6**, 434—442. derselbe (1955): Otitis externa in the dogs. Gernandts Boktryckeri, Stockholm. Kao, C. J. u. J. Schwarz (1957): The isolation of Cryptococcus neofromans from pigeon nests. With remarks on the identification of virulent cryptococci. Amer. J. Clin. Path. **27**, 652—663. Kreger-van Rij, N. J. W. (1958): The relationship between Saccharomyces tellustris and Candida bovina. Leeuwenhoek **24**, 137—144. Lerche, M. u. H. Lammers (1955): Die Hefen der Rohwurst. Arch. Lebensmittelhyg. **6**, 93—96. Littman, M. L. u. S. S. Schneierson (1959): Cryptococcus neoformans in pigeon excreta in New York city. Amer. j. Hyg. **69**, 49—59. Lodder, J. und N. J. W. Kreger-van Rij (1952): The Yeast. A toxonomic study. North-Holland Publishing Company Amsterdam. Interscience Publishers, Inc. New York. Mehnert, B. (1957): Über das Vorkommen und die biologische Bedeutung von Hefen in Kot von Menschen und Tieren. Zbl. Bakt. II Abt. Orig. **110**, 50—81. Menna, N. E. di (1955): A search for pathogenic species of yeasts in New Zealand soils. J. gen. Microbiol. **12**, 54—62. derselbe 1958): Candida albicans from grass leaves. Nature **181**, 1287—1288. Reich, W. J. u. M. J. Nechtow (1949): Canine genital moniliasis as a source of reinfection in the human female. J. Amer. Med. Ass. **141**, 991—992. Rieth, H. (1958 a): Untersuchungen zur Hefediagnostik in der Dermatologie. Arch. klin. exper. Dermat. **207**, 413—430. derselbe (1958 b): Differential-Diagnose der Candida-Pilze. Arch. klin. exp. Dermat. **205**, 541—550. derselbe und J. Schönfeld (1959): Zur Diagnostik und Therapie der Mykosen durch imperfekte Hefen (Cryptococcaceen). Arch. klin. exp. Dermat. **208**, 343—361. Seele, W. (1959): Das Vorkommen von Blastomyzeten im allgemeinen Krankheitsbild bei der Schlachttier- und Fleischuntersuchung. Berliner Münchener tierärztl. Wschr. **72**, 24—29. Seeliger, H. P. R. (1959): Das kulturell-biochemische und serologische Verhalten der Cryptococcus-Gruppe. Ergebnisse der Microbiol., Immun.-forsch. u. exp. Therap. **32**, 23—72. derselbe (1956): Use of a urease test for the screening and identification of cryptococci. J. Bact. **72**, 127—131. Sorfice, F. L. Ortana u. L. Castagnari (1958): Classificazione di 670 ceppi di miceti isolati da materiale umano. Giorn. mal. infett. parassit. **10**, 686—687. Staib, F. u. H. Braun (1961): Candida tropicalis bei pathologischen Lungenbefunden. Dtsch. med. Wschr. **86**, 940—944. van Uden, N., do Carmo Sousa, L. u. M. Farinha (1958): On the intestinal yeast flora of horses, sheep, goats and swine. J. gen. Microbiol. **19**, 435—445. derselbe u. L. Do Carmo Sousa (1957): Yeast from the bovine caecum. J. gen. Microbiol. **16**, 385—395. derselbe, M. de Matos Faia u. L. Assis-Lopes (1956): Isolation of Candida albicans from vegetable sources J. gen. Microbiol. **15**, 151—153. Windisch, S. (1944): Die Lebensmittel besiedelnden hefeartigen Pilze und über die Frage, ob sie als Krankheitserreger Bedeutung besitzen. Zschr. Lebensmittel-Unters. **87**, 213—219. ders. u. F. Staib (1955): Vorkommen von Hefen im Darmtrakt Kranker. Zbl. Bakt. I. Orig. **164**, 493—507.

Anschr. d. Verf.: Dr. med. vet. W. Bisping, Hannover, Hans-Böckler-Allee 16

Buchbesprechungen

Da Silva Lacaz, C.

(Professor de Microbiologia e Immunologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo).

Taschenbuch der Medizinischen Mykologie

Manual de Micologia Médica.

Livraria Atheneu S/A Rio de Janeiro—Sao Paulo. 3. Ediçao, 1960, 559 p.

Schon 4 Jahre nach Erscheinen der 2. Auflage erwies sich eine 3. Auflage als notwendig. Diese zeigt eine weitgehende Überarbeitung des Stoffes unter Einfügung ganz neuer Kapitel, z. B. über Mykosen von veterinär-medizinischem Interesse, über die pathologische Anatomie der Mykosen, über Mucormykose u. a. mehr. Der Umfang hat sich von 422 auf 559 Seiten vermehrt, die Zahl der Abbildungen ist um über 100 gestiegen. Obwohl in erster Linie für den lateinamerikanischen Sprachraum bestimmt, ist zu hoffen, daß dieses Werk auch darüber hinaus weitere Verbreitung findet.

Seeliger, Bonn

Castellani, A.

(Professor in the Institute for Tropical Medicine, Lisbon.)
Victor Gollancz, Ltd. London (1960)

Microbes, Men and Monarchs. A Doctor's Life in Many Lands.

Lebenserinnerungen aus der Feder erfahrener Ärzte sind immer interessant, besonders dann, wenn sich ihr Wirken über einen breiten ärztlichen wie auch geographischen Bereich erstreckt und über alle täglichen Begebenheiten hinaus Begegnungen und Eindrücke geschildert werden, die Menschen und Ereignisse von geschichtlicher Bedeutung betreffen. Dies gilt in hervorragendem Maße für die Autobiographie Castellanis, der zu Beginn dieses Jahrhunderts sein bakteriologisches Rüstzeug bei Kruse in Bonn erwarb, dort auch den seinen Namen tragenden Absättigungsversuch entwickelte und nach einem Kurs an der London School of Tropical Medicine eine englische Expedition nach Uganda begleitete, wo er den Erreger der Schlafkrankheit fand. Er berichtet manchmal plaudernd, gelegentlich humorvoll, nicht selten aber auch in Tagebuchform über die wichtigsten Stationen seines Lebens als Tropenhygieniker, Forscher und Lehrer, vor allem aber auch als Arzt der High Society. Als überzeugter italienischer Monarchist, aber ebenso offener Bewunderer Englands, der einmal gleichzeitig Professuren in London, Rom und New Orleans innehatte, entscheidet er sich anläßlich des Abessinischen Krieges für die italienische Sache, muß 1940 England verlassen und folgt 1946 dem abgedankten König ins Exil nach Portugal. Den deutschen Leser mögen besonders seine Ausführungen über die Begegnungen mit Mussolini sowie dessen Umgebung und über die Ereignisse während des 2. Weltkrieges in Nordafrika interessieren, da hier ein Stück Zeitgeschichte angesprochen wird, das in vielen noch lebendig ist. Trotz mancher Hinweise auf „Prussian Behaviour", wie es im Ausland vielfach gesehen wird, findet der Autor auch anerkennende Worte über Gründlichkeit, Fleiß und Organisationsgabe der Deutschen. Seine Liebe gehört jedoch den Mikroben, seinem Vaterland Italien und seiner Wahlheimat England.

Seeliger, Bonn

Referat

Ueckert, S. & H.
(Physiologisches Institut und Institut für Systematische Botanik und Pflanzengeographie, Berlin)

Zbl. Bakt. I Orig. 178, 236—249 (1960)

Über physiologische Wuchsformen bei Dermatophyten.

Ausgehend von Monosporkulturen wurden die Kolonien von 48 Dermatophytenstämmen des Formtribus Microsporeae (H. Ueckert 1959) auf Testagar nach 1—2 Mon. Bebrütung bei 23 °C beschrieben. Die dabei aufgetretenen Wuchsformen wurden nach ihrer Grob- und Feinstruktur untergliedert, wobei eine lateinische Terminologie verwendet wurde. Beispiel: Wuchsformen bei *Trichophyton mentagrophytes: planus, acuminatus, radiatus, gypseus, harenosus, lanosus, velvetus, floccosus* und *funiculosus*. Diese Terminologie wird durch anschauliche fotografische Abbildungen typischer Strukturformen erläutert.

Seeliger, Bonn

Emmons, C. W.
(Bethesda, Md.)
A. M. A. Archives of Dermatology 81, 700—702 (1960)

Failure of Griseofulvin to Control Experimental Systemic Mycoses in Mice.

Versagen von Griseofulvin bei der Behandlung experimenteller Systemmykosen bei Mäusen.

Im Standardversuch an der weißen Maus bewirkte Griseofulvin bei verschiedener Dosierung und Applikationsweise weder eine Verlängerung der Lebensdauer noch eine Beeinflussung des Pilzbefalls der Gewebe oder Organe, wenn die Tiere mit Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis, Cryptococcus neoformans oder Coccidioides immitis infiziert waren.

Seeliger, Bonn

Vanbreuseghem, R., Dekeyser, P. & Lauwers, R.
(Laboratoire de Mycologie de l'Institut de Médecine Tropicale, Brüssel.)
Ann. Soc., Belge Méd. Trop. 40, 415—422 (1960)

Culture sur terre non stérile de divers dermatophytes.

Kultur verschiedener Dermatophyten auf unsteriler Erde.

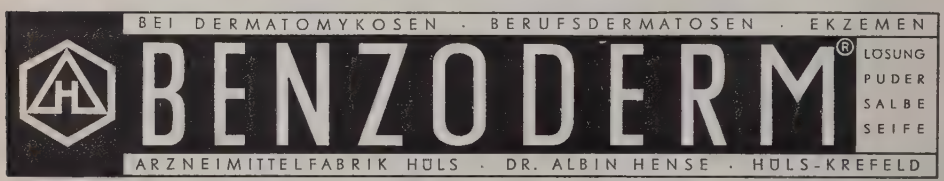
Die vom Hauptautor 1952 aufgestellte Hypothese der saprophytären Existenz der Dermatophyten im Boden ist inzwischen in vielen Ländern für eine Anzahl von Arten bestätigt worden. Während sich Dermatophyten auf sterilen Bodenproben gut entwickeln, zeigen sich bei der Züchtung auf natürlichem Boden Schwierigkeiten. In den jetzigen Untersuchungen wird nun gezeigt, daß sich *T. mentagrophytes* auf nicht sterilisierter Erde als Nährboden entwickelt, wenn die Erde zu gleichen Teilen mit Kaninchenfaeces gemischt wird. Die Entwicklung bleibt aus, wenn anstelle von Kaninchenkot Hühner- oder Menschenkot verwandt wird. Mit *T. mentagrophytes* und *M. canis* infizierte Haare zeigen auf steriler wie natürlicher Erde weiteres Wachstum des Pilzes, der auch seine Meerschweinchenpathogenität behält. Dagegen wächst *T. verrucosum* zwar noch im Kuhhaar auf beiden Seiten von Erd-Medium, läßt sich aber nicht mehr subkultivieren. Es wird gefolgert, daß zumindest einzelne Dermatophyten aus ihrem parasitärem Stadium im Erdreich in ein saprophytäres Stadium übergehen.

Seeliger, Bonn

Ergänzung zum deutschsprachigen Mitglieder-Verzeichnis der International Society for Human and Animal Mycology.

Frau Dr. Ursula Haufe, Univ.-Hautklinik Greifswald.
Dr. F. Haufe, Univ.-Hautklinik Greifswald.

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. med. H. Grimmer, Berlin N 65, Augustenburger Platz 1, Telefon: 46 41 91. Verantwortlich für den Anzeigenteil: J. Karuth, Berlin-Lichterfelde, Baseler Str. 67, Telefon: 73 50 13. Druck: Max Schönherr, Berlin N 65, Müllerstr. 10-11



MYKOSEN

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der International Society for Human and Animal Mycology

Schriftleitung: Professor Dr. med. H. Grimmer, Berlin

4. Jahrgang · BAND IV · HEFT 1 · Erscheint 4 mal jährlich · Postverlagsort Berlin · 15. März 1961

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde

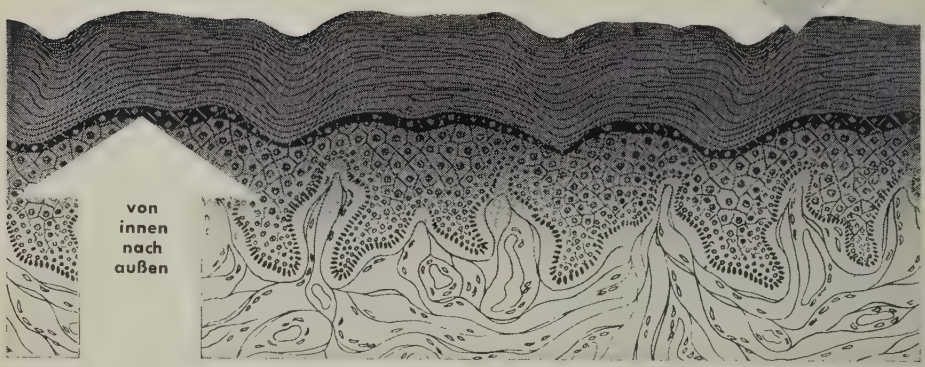
Zwei Wege in der Therapie der Dermatomykosen

JADIT®

Starke fungizide Wirkung auch im Eiweißmilieu des Gewebes · Gute Verträglichkeit

JADIT »P«

Durch Prednisolonzusatz gleichzeitig starke antiphlogistische und antipruriginöse Wirkung



LIKUDEN®

Griseofulvin »HOECHST«

Oral wirksames Antimykoticum zur Behandlung von Fadenpilzerkrankungen wie:
Epidermophytie
Trichophytie
Favus
Microsporie

Handelsformen u. Preise (lt. At. o. U.)

Jadit:

Spray	Sprühdose	DM 5,30
Lösung	30 ml	DM 3,20
Puder	40 g	DM 3,30
Salbe	ca. 20 g	DM 1,90

Jadit »P«:

Lösung	6 ml	DM 4,75
Salbe	ca. 5 g	DM 3,80

Anstaltspackung mit 20 g

Likuden:

Tabletten zu 250 mg
25 Tabletten DM 20,60
Anstaltspackungen mit 100 und 500 Tabletten

FARBWERKE HOECHST AG *vormals Meister Lucius & Brüning* FRANKFURT (M)-HOECHST

Ph 863a

MYKOSEX

SALBE
PUDER
FLÜSSIG

BEI ONYCHO- UND BLASTOMYKOSEN
DERMATOMYKOSEN
MYKOTISCHEN EKZEMEN
EPIDERMOPHYTIEN
MIKROSPORIE
TRICHOPHYTIEN
ERYTHRASMA
MISCHINFEKTIONEN

DAS ABSOLUT ZUVERLÄSSIGE ANTIMYCOTICUM

BERNSDORF K.-G. TUTZING-OBERBAYERN

Bitte, beachten Sie unser **DERMAREX WAS** die alkalifreie, außerordentlich milde, flüssige Seife, auf Basis waschaktiver Stoffe mit fungizid. u. bakterizid. Wirkstoffen, die ideale »Ekzemwäsche« selbst in desolaten Fällen, auch für besonders empfindliche, wunde, trockene und spröde Haut das überzeugende Waschmittel!

MYKOHAUG

„permeans"

Hellfarbige, glycerinartig dickliche, schwach ammoniakalisch riechende Flüssigkeit, die als spezifisch antimykotisch wirkende Substanz propionsaures Natrium enthält.

Mykosen der Finger- und Zehennägel und Paronychien.

Weithalsflasche, ca. 30 ccm, DM 5,50, meist ausreichend für eine Vollbehandlung. Nachfüllflasche ca. 100 ccm = DM 14,65 m. U.

SALUTAS STUTTGART

CHEM.-PHARM. PRÄPARATE, APOTHEKER MANFR. HAUG

Amerikanische

Trockennährböden

speziell zur Pilzzüchtung der DIFCO und BBL-Laboratories

Seltene Chemikalien und Laborbedarf

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen
HAMBURG-ALTONA
Waterloostraße 48

Auch bei **MYKOSEN.....**

Medice

DERMAETHYL-TEERSPRAY

MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH. · ISERLOHN/WESTF.

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM	2.25	o. U.
	„ „ 50 „	„	3.90	o. U.
Puder	Streudose mit 50 g	„	2.25	o. U.
Salbe	Tube mit 30 g	„	1.95	o. U.

unverbindliche Richtpreise

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

MYKOSEN

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der International Society for Human and Animal Mycology

Schriftleitung: Professor Dr. med. H. Grimmer, Berlin

4. Jahrgang · BAND IV · HEFT 2 · Erscheint 4 mal jährlich · Postverlagsort Berlin · 15. Juni 1961

FISSAN ANTIMYKOTICUM

ist 4 fach wirksam:

spezifisch antimykotisch | durch an labiles Milcheiweiß gebundenes
spezifisch antibakteriell | Quecksilber und Diphenylmethanderivat

»unspezifisch« antimykotisch durch Milieuänderung

ekzematöse Begleiterscheinungen günstig beeinflussend durch fettfreie FISSAN-Trockenpaste als Grundlage

Tube ca 30 g 1.75 DM o. U.

DEUTSCHE MILCHWERKE DR. A. SAUER ZWINGENBERG/BERGSTR.

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde

Orale Behandlung
von Dermato- und Onychomykosen
mit

Fulcin

GRISEOFULVIN

bei Epidermophytie, Trichophytie, Mikrosporie

Gegenüber lokalen Mitteln überlegen durch
Hemmung der parasitischen und saprophytischen Phase des Pilzes.

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktion und Röntgenepilation.

Gut verträglich, keine bakteriellen Effekte, pilzspezifisch.

Günstige Prognose auch bei langwierigen Prozessen.

Handelsformen:
Tabletten zu 250 mg, 25 Tabletten DM 20,60 o. U.
Klinikpackung mit 100 Tabletten

Ein Produkt der
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.
Pharmaceuticals Division, Wilmslow, Cheshire, England

Alleinvertrieb für Deutschland:
RHEIN-CHEMIE
Pharmazeutische Abteilung, Heidelberg

Bei Epidermophytien

Ein zuverlässiges Antimykoticum

Cuprizinin

völlig reizlos, ungiftig, sauber

- PASTE
- FLÜSSIG
- PUDER
- MULL

DR. DEGEN & KUTH · DUREN RHLD.

Amerikanische

Trockennährböden

speziell zur Pilzzüchtung der DIFCO und BBL-Laboratories

Seltene Chemikalien und Laborbedarf

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen

HAMBURG-ALTONA

Waterloostraße 48

Bei Dermatomykosen

CORRIMYK

Tinktur · Puder · Salbe

Hervorragend begutachtet

Sofort und nachhaltig **juckreiz-** und **schmerzstillend**

Muster und Literatur auf Wunsch

HEINRICH FEILBACH, WIESBADEN-KASTEL

Fabrik pharm. Präparate

Onymykén

Lösung

heilt **Onychomykosen** oft ohne Nagelentfernung ab.

Rascher Erfolg auch bei allen **Hautpilzerkrankungen.**

SCHUCK KG · Schwaig/Nürnberg 2

Auch bei **MYKOSEN.....**

Medice

DERMAETHYL-TEERSPRAY

MEDICE CHEM.-PHARM. FABRIK GMBH. · ISERLOHN/WESTF.

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM	2.25	o. U.
	„ „ 50 „	„	3.90	o. U.
Puder	Streudose mit 50 g	„	2.25	o. U.
Salbe	Tube mit 30 g	„	1.95	o. U.

unverbindliche Richtpreise

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

Zur 13. Therapiewoche Karlsruhe, vom 27. 8. — 2. 9. 1961

MYKOSEN

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der International Society for Human and Animal Mycology

Schriftleitung: Professor Dr. med. H. Grimmer, Berlin

4. Jahrgang · BAND IV · HEFT 3 · Erscheint 4 mal jährlich · Postverlagsort Berlin · 1. Sept. 1961

FISSAN ANTIMYKOTICUM

ist 4 fach wirksam:

spezifisch antimykotisch
spezifisch antibakteriell
durch an labiles Milcheiweiß gebundenes Quecksilber und Diphenylmethanderivat

»unspezifisch« antimykotisch durch Milieuänderung

ekzematöse Begleiterscheinungen günstig beeinflussend
durch fettfreie FISSAN-Trockenpaste als Grundlage

Tube ca 30 g 1.75 DM o. U.

DEUTSCHE MILCHWERKE DR. A. SAUER ZWINGENBERG/BERGSTR

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde

A 74 76 D

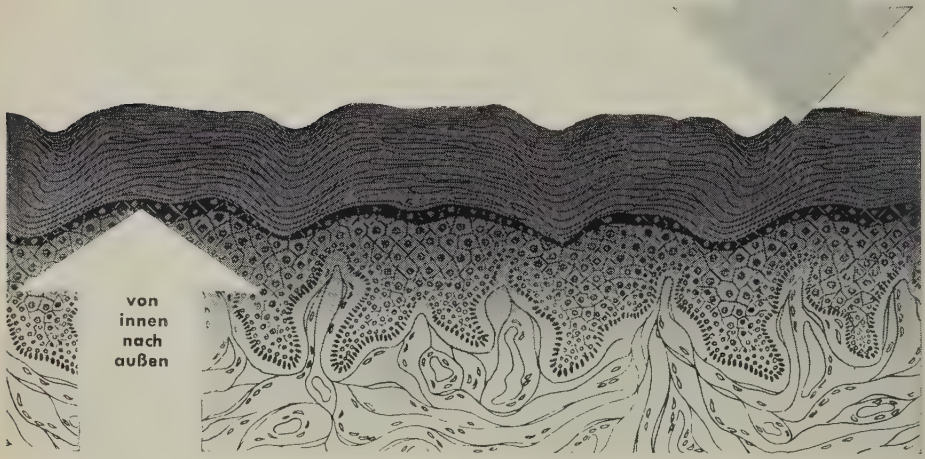
Zwei Wege in der Therapie der Dermatomykosen

JADIT®

Starke fungizide Wirkung auch im Eiweißmilieu des Gewebes · Gute Verträglichkeit

JADIT »P«

Durch Prednisolonzusatz gleichzeitig starke antiphlogistische und antipruriginöse Wirkung



LIKUDEN®

Griseofulvin »HOECHST«

Oral wirksames Antimykoticum zur Behandlung von Fadenpilzerkrankungen wie:
Epidermophytie
Trichophytie
Favus
Microsporie

Handelsformen u. Preise (lt. At. o. U.)

Jadit:

Spray	Sprühdose	DM 5,30
Lösung	30 ml	DM 3,20
Puder	40 g	DM 3,30
Salbe	ca. 20 g	DM 1,90

Jadit »P«:

Lösung	6 ml	DM 4,75
Salbe	ca. 5 g	DM 3,80

Anstaltspackung mit 20 g

Likuden:

Tabletten zu 250 mg
25 Tabletten DM 20,60
Anstaltspackungen mit 100 und 500 Tabletten

FARBWERKE HOECHST AG *vormals Meister Lucius & Brüning* FRANKFURT (M)-HOECHST

Ph 863a

phebrocon®

das sichere Antimykotikum in vierfacher Form

heilt - desinfiziert - verhütet Wiederansteckung

- Serol
- Lösung
- Puder
- Spray

Serol Tube	ca. 35 g	DM 2.40
Lösung Fl. m. Pinsel	ca. 20 ccm	DM 2.40
Puder Spritzdose	ca. 100 ccm	DM 2.40
Spray Dose	ca. 30 g	DM 4.55

Preise lt. A.T. o. U.

Merz + Co. · Chemische Fabrik · Frankfurt a. M.

Gegen Pilzerkrankung der Nägel:

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktionen und Röntgenepilation

SALUTAS, Chem. pharm. Präparate, Apotheker Manfred Haug

Stuttgart, Neckarstraße 136

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM	2.25 o. U.
	„ „ 50 „	„	3.90 o. U.
Puder	Streudose mit 50 g	„	2.25 o. U.
Salbe	Tube mit 30 g	„	1.95 o. U.

unverbindliche Richtpreise

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN

MYKOSEN

Organ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft als Sektion der International Society for Human and Animal Mycology

Schriftleitung: Professor Dr. med. H. Grimmer, Berlin

4. Jahrgang · BAND IV · HEFT 4 · Erscheint 4 mal jährlich · Postverlagsort Berlin · 15. Dez. 1961

Gegen Pilzerkrankung der Nägel:

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktionen und Röntgenepilation

SALUTAS, Chem. pharm. Präparate, Apotheker Manfred Haug
Stuttgart, Neckarstraße 136

Verlag: Berliner Medizinische Verlagsanstalt Grosse, Berlin-Lichterfelde

A 74 76 D

Orale Behandlung
von Dermato- und Onychomykosen
mit

Fulcin

GRISEOFULVIN

bei **Epidermophytie, Trichophytie, Mikrosporie**

Gegenüber lokalen Mitteln überlegen durch
Hemmung der parasitischen und saprophytischen Phase des Pilzes.

Vereinfachte Behandlung durch Umgehung von Nagelextraktion und Röntgenepilation.

Gut verträglich, keine bakteriellen Effekte, pilzspezifisch.

Günstige Prognose auch bei langwierigen Prozessen.

Handelsformen:
Tabletten zu 250 mg, 25 Tabletten DM 20,60 o. U.
Klinikpackung mit 100 Tabletten

Ein Produkt der
IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LTD.
Pharmaceuticals Division, Wilmslow, Cheshire, England

Alleinvertrieb für Deutschland:
RHEIN-CHEMIE
Pharmazeutische Abteilung, Heidelberg

Amerikanische

Trockennährböden

speziell zur Pilzzüchtung der DIFCO und BBL-Laboratories

Seltene Chemikalien und Laborbedarf

Otto Nordwald

Laboratorium für Fermente und Organsubstanzen

HAMBURG-ALTONA

Waterloostraße 48

myco-mesch

Das **Dermatologicum** mit spezifischer **Antimykose-Wirkung**

Die Indikationen:

- Pilzbedingte Hauterkrankungen
- Interdigitale und Nagelmykosen des Fußes
- Hyperfunktion der Schweißdrüsen und Juckreiz

Die Vorteile:

Spezifisch fungicide Effekte
Erhaltung des natürlichen Säuremantels

Enthält: Undecylen-diäthanolamid, quatern. Ammoniumverbindungen, p-Oxybenzoeester

Packung: 20 ccm Flasche zum Auftragen und Einreiben

H M

mesch ARZNEIMITTEL minden (WESTFALEN)

phebrocon®

das sichere Antimykotikum in vierfacher Form

heilt - desinfiziert - verhütet Wiederansteckung

-Serol
-Lösung
-Puder
-Spray

Serol Tube	ca. 35 g	DM 2.40
Lösung Fl. m. Pinsel	ca. 20 ccm	DM 2.40
Puder Spritzdose	ca. 100 ccm	DM 2.40
Spray Dose	ca. 30 g	DM 4.55

Preise lt. A.T. o. U.

Merz

Merz + Co. · Chemische Fabrik · Frankfurt a. M.

...Hautpilze?!

Chlorisept®

stark fungizid wirkend

Lösung	Flasche mit 20 ccm	DM **2.25**	o. U.	unverbindliche Richtpreise
	„ „ 50 „	„ **3.90**	o. U.	
Puder	Streudose mit 50 g	„ **2.25**	o. U.	
Salbe	Tube mit 30 g	„ **1.95**	o. U.	

RIEDEL-DE HAËN AG. SEELZE UND BERLIN